



Immunologie fondamentale

L'Immunité Adaptative (spécifique):

Les mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire

I- Vue globale du système immunitaire

Concept de défense et Organisation du système Immunitaire,

Les molécules de reconnaissance de l'Antigène (Anticorps, BCR, TCR et CMH): structures, organisation génétique et diversité immunologique

II- Immunité à médiation cellulaire

Développement des lymphocytes T et sélection : tolérance centrale.

Les cellules présentatrices de l'Ag

Apprêtement et présentation de l'Ag

Activation des lymphocytes T et formation des T effecteurs (Th1, Th2, CTL)

Fonctions effectrices des lymphocytes T (Th1, Th2, CTL)

III- Immunité humorale

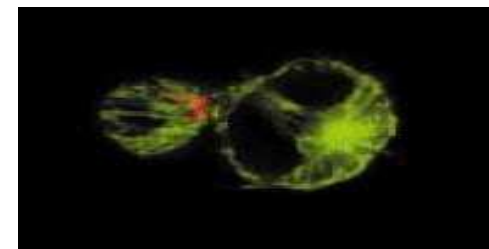
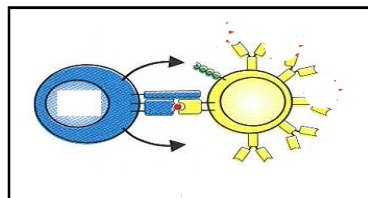
Développement des lymphocytes B et sélection.

Activation des B par les Ag thymo-indépendants et par les Ag thymo-dépendants, maturation de la réponse immunitaire

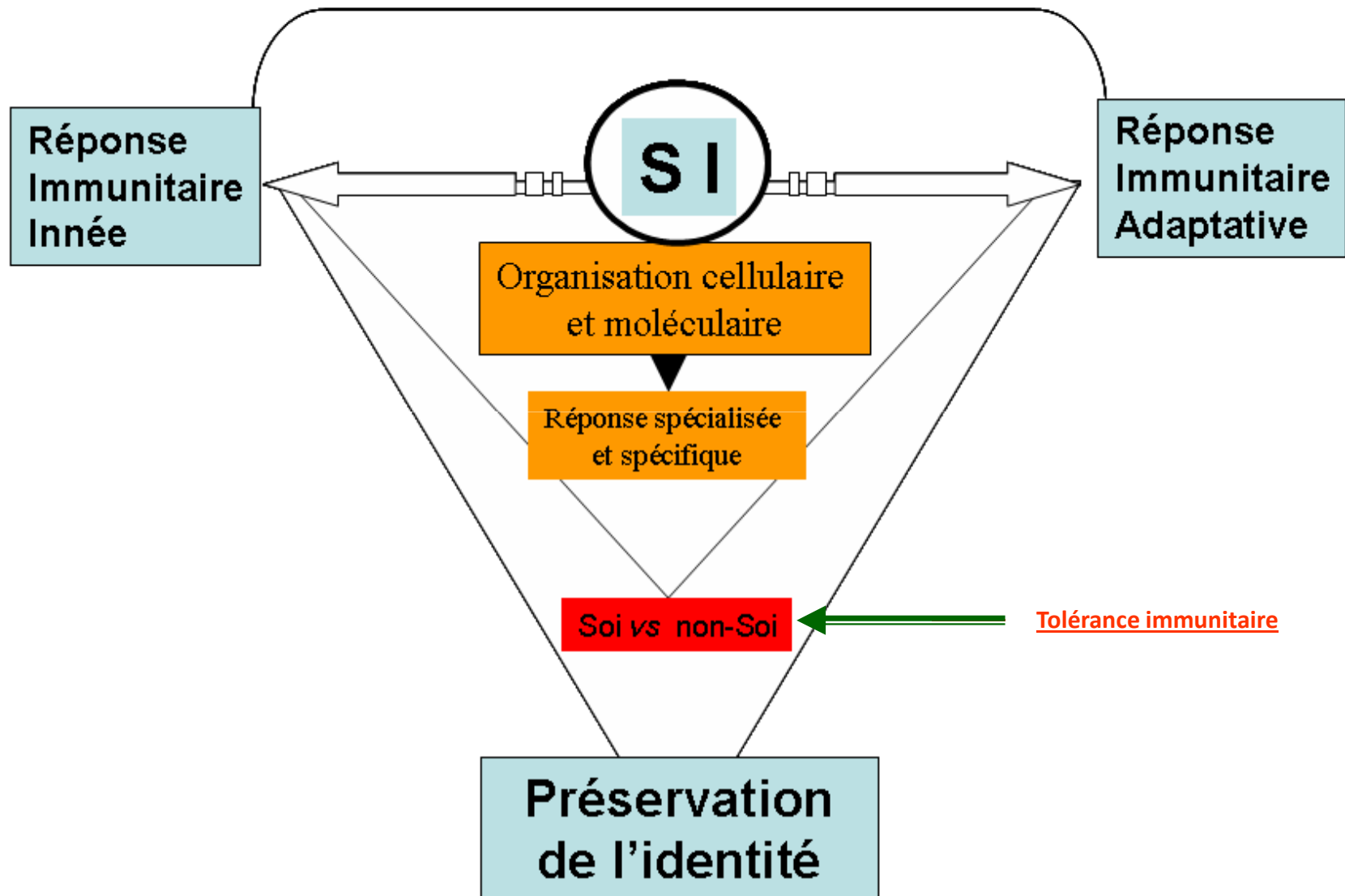
Fonctions des anticorps spécifiques

IV- Mémoire immunologique et régulation de la réponse immunitaire

Caractéristiques des cellules mémoires, maintien de la mémoire, régulation intrinsèque, réseau idiotypique...



Concept de défense immunitaire (schéma introductif)



Organisation du système lymphoïde

**Organes lymphoïdes
Centraux (**primaires**)**

Moelle osseuse

Thymus

**Formation et éducation des
T et B**

**Établissement de la tolérance
centrale**

**Organes lymphoïdes
périphériques (**secondaires**)**

Ganglions

Rate

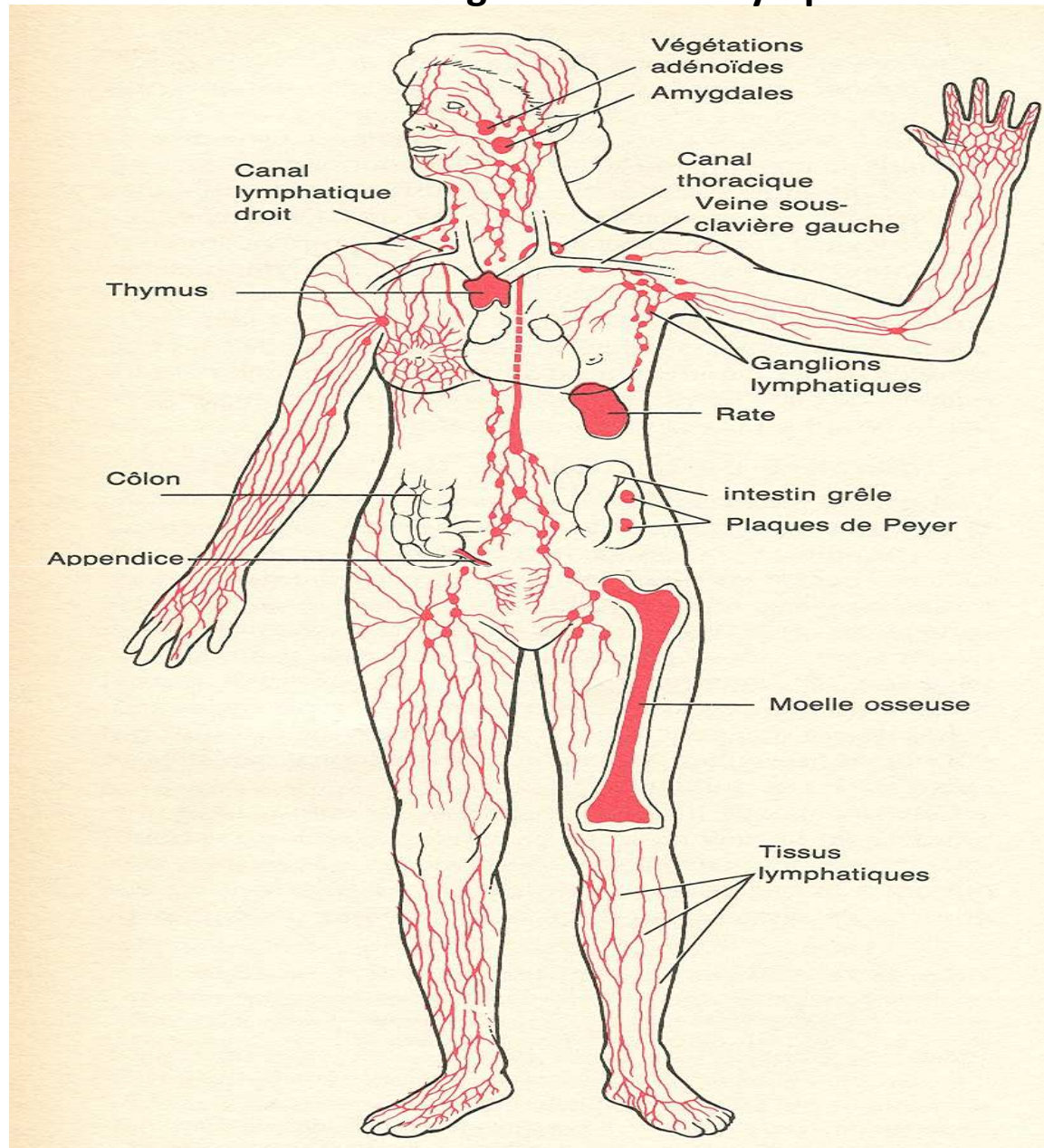
MALT

(mucosal associated lymphoid tissue)

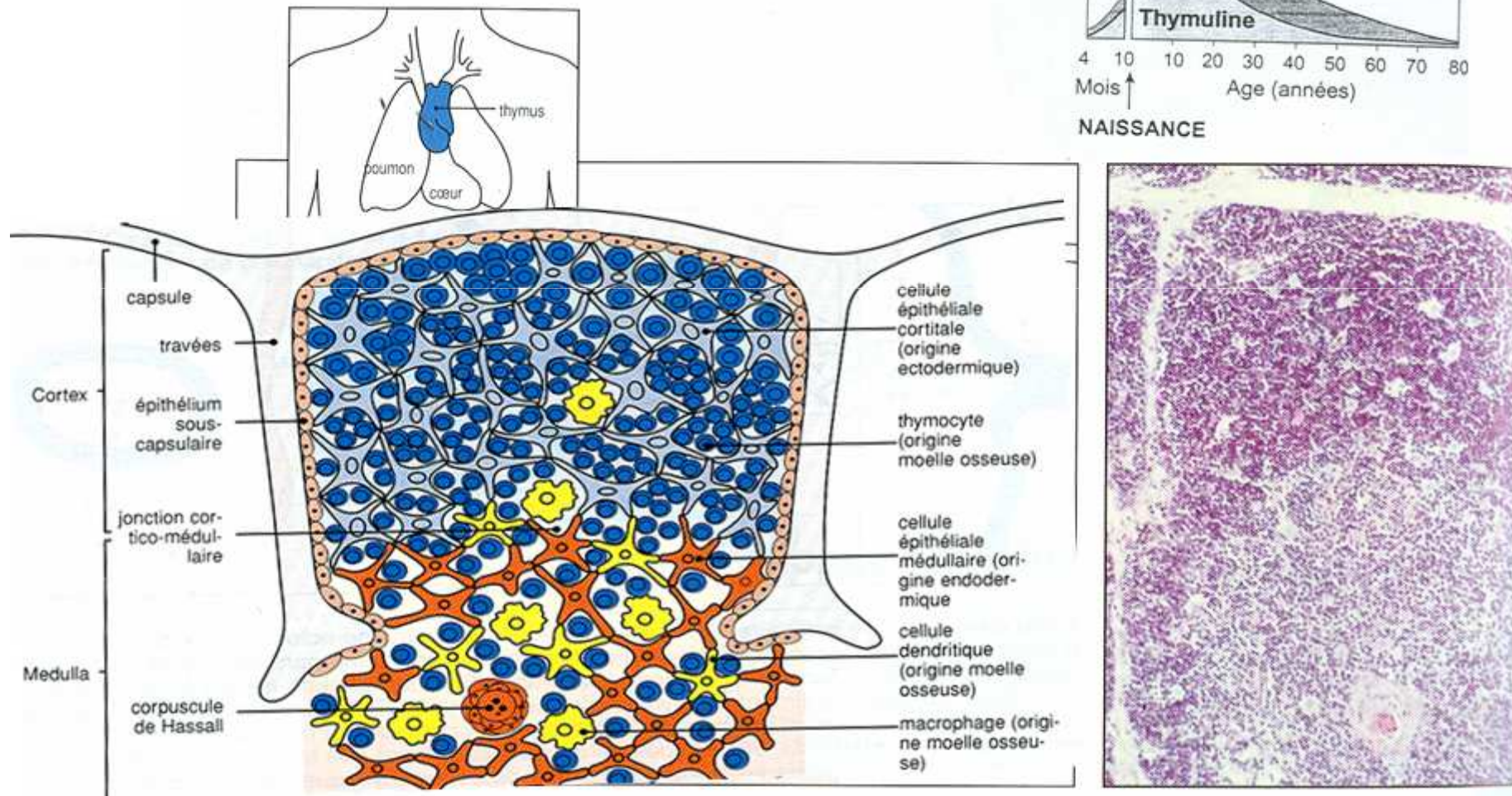
GALT, BALT, ...

**Engagement de la R I
Cellulaire et humorale**

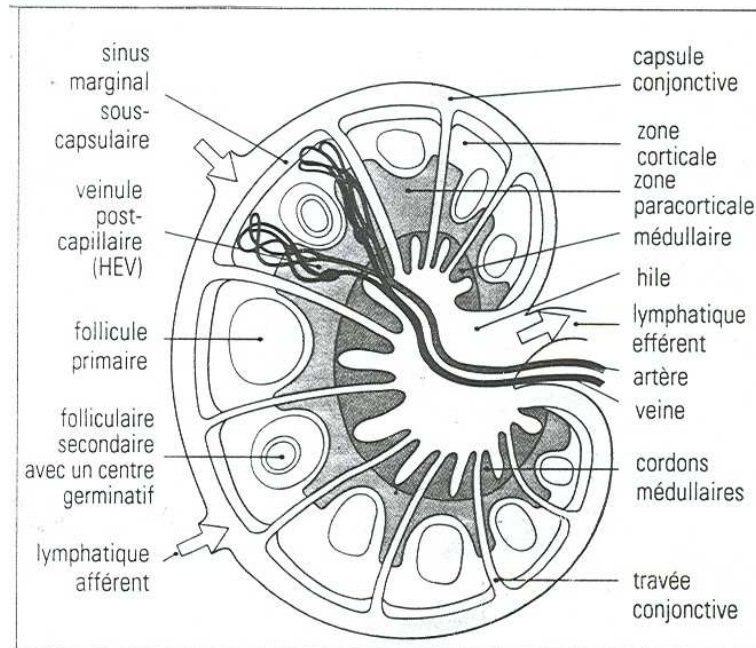
Distribution des organes et tissus lymphoïdes



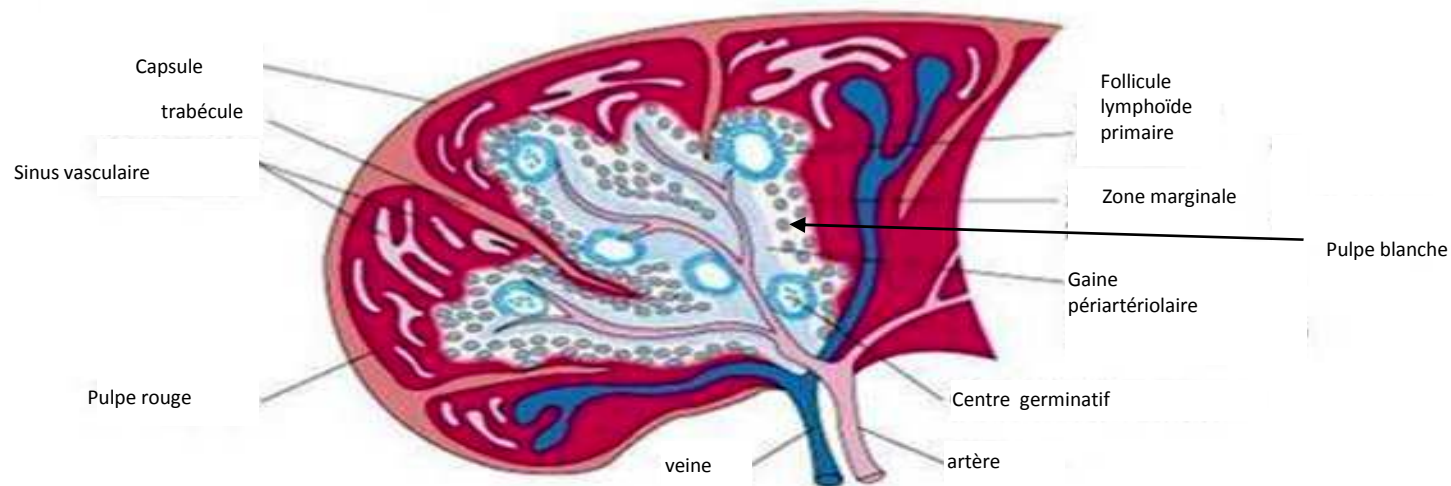
Thymus



Ganglion lymphatique

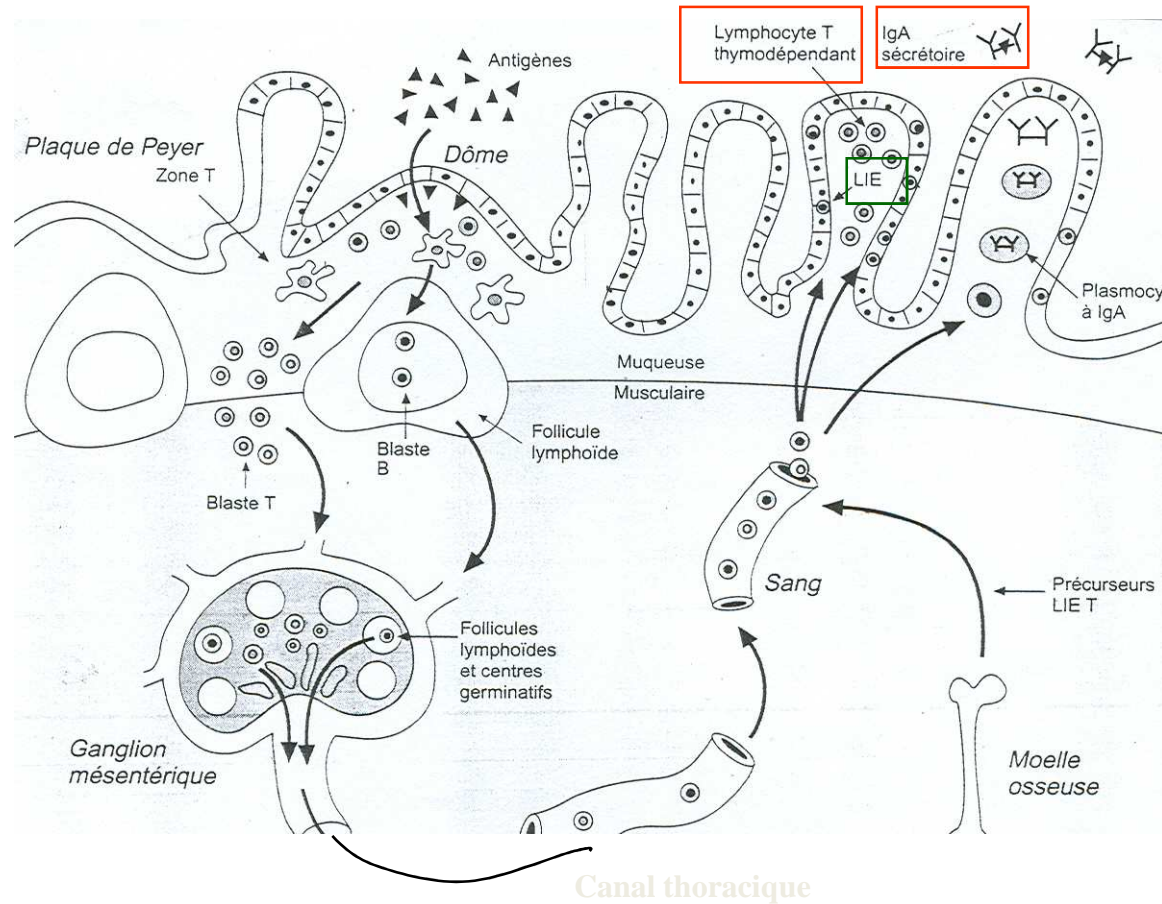


Rate



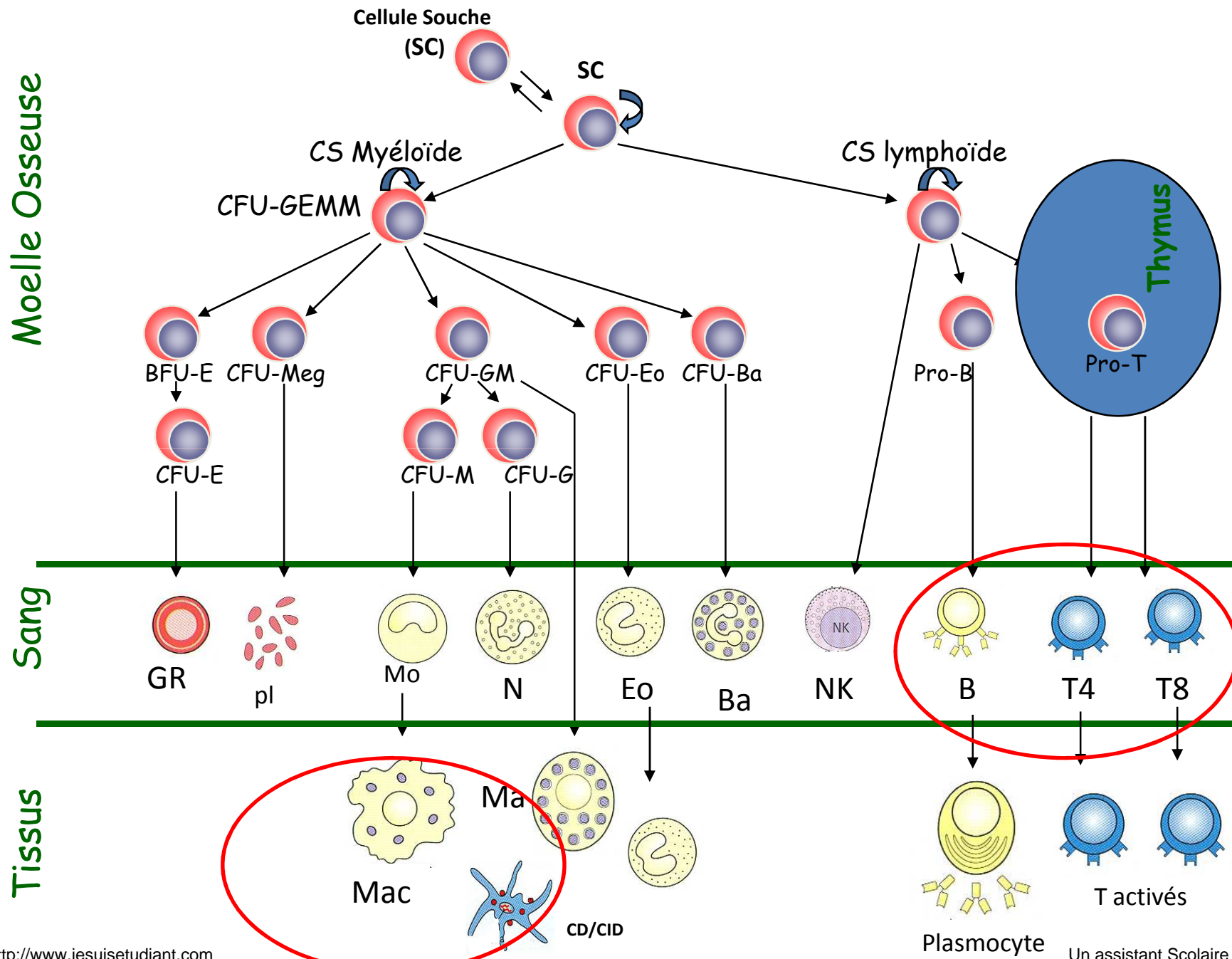
Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)

Exemple d'Organisation du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT*)

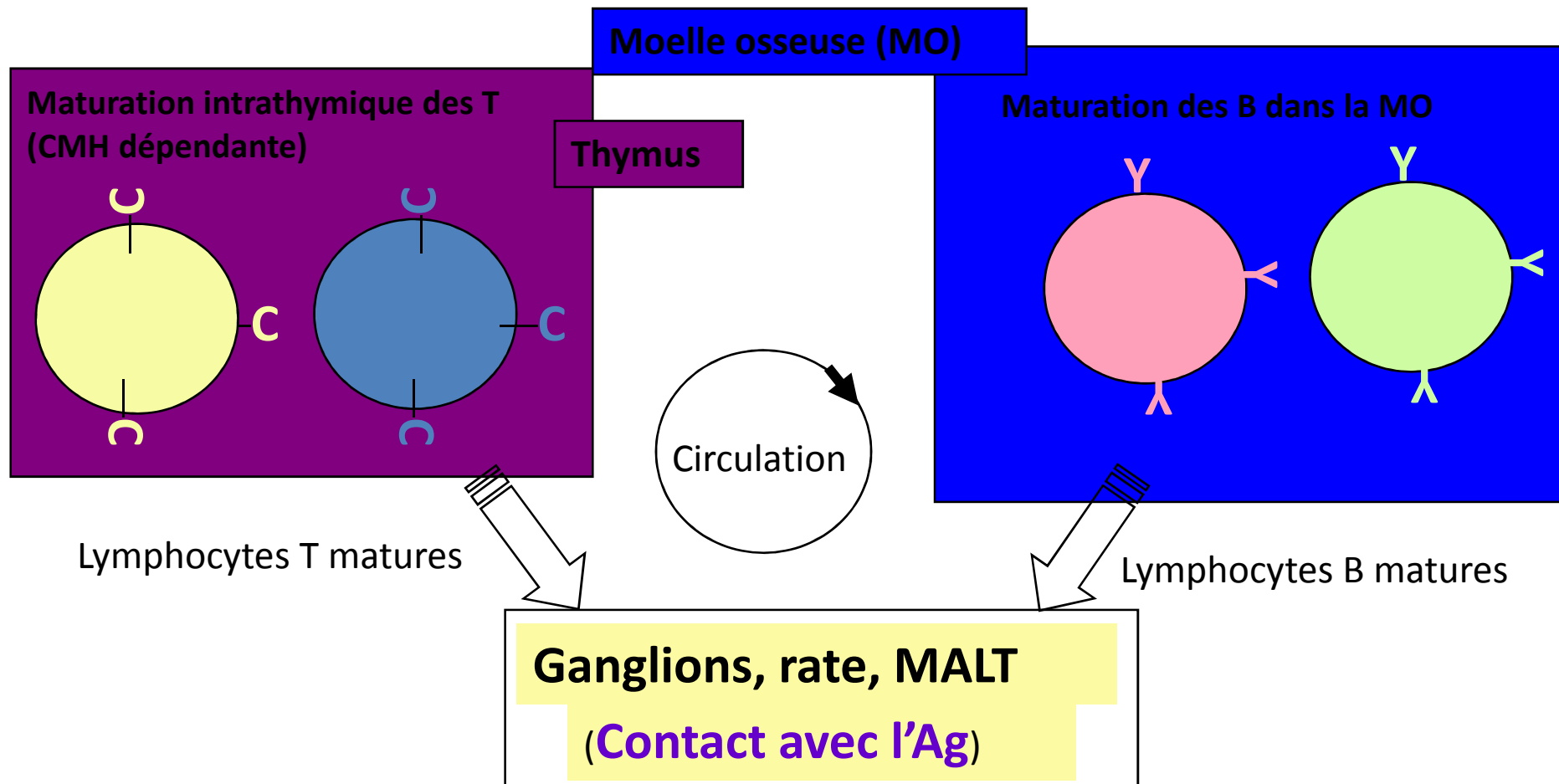


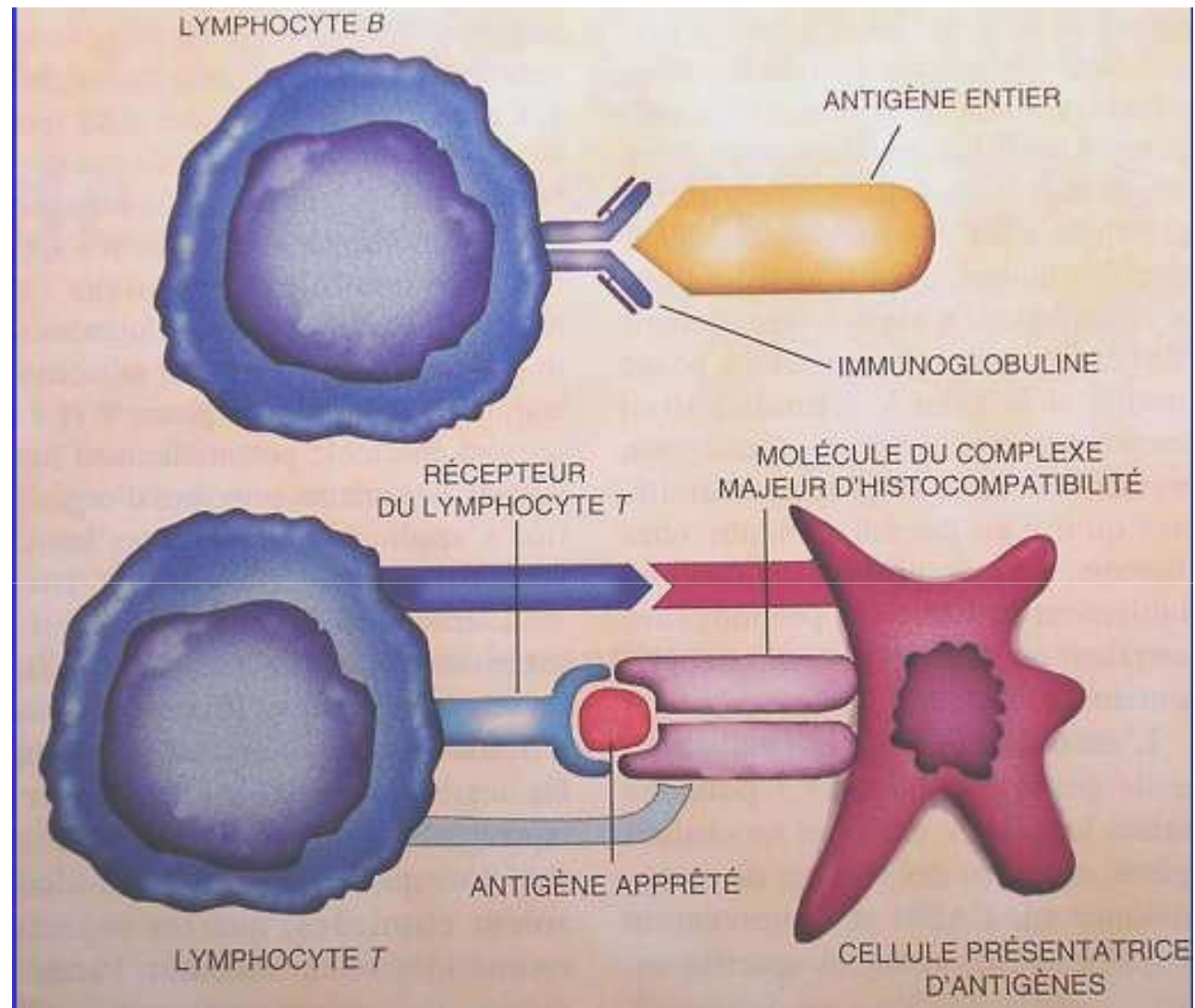
***Gut Associated Lymphoid Tissue**

Les cellules du système Immunitaire: schéma simplifié de l'hématopoïèse



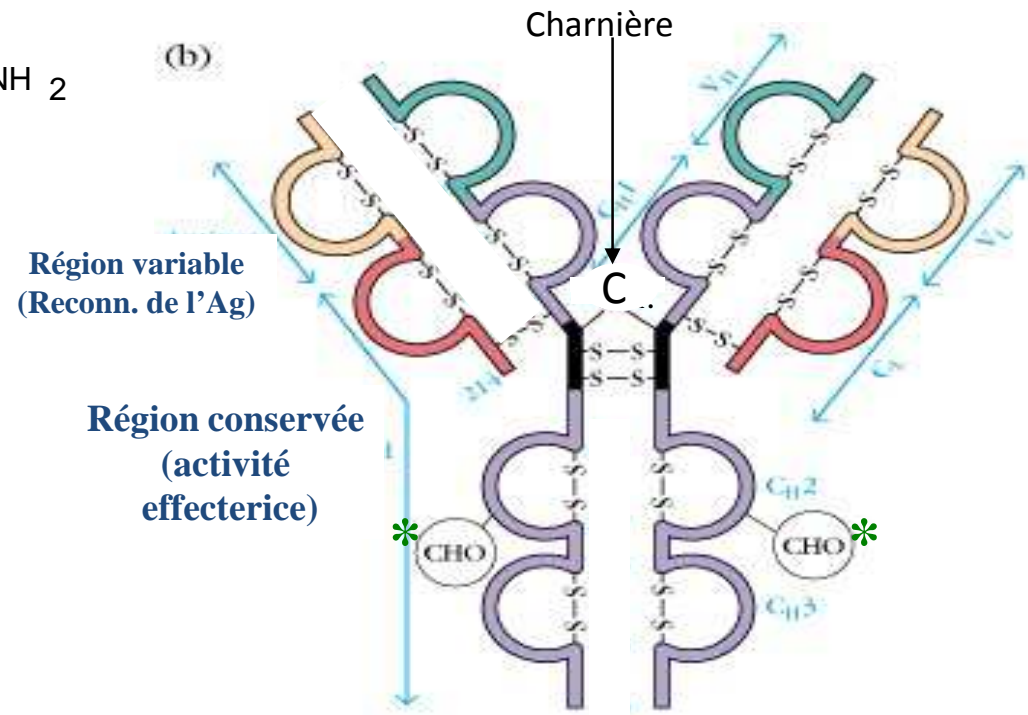
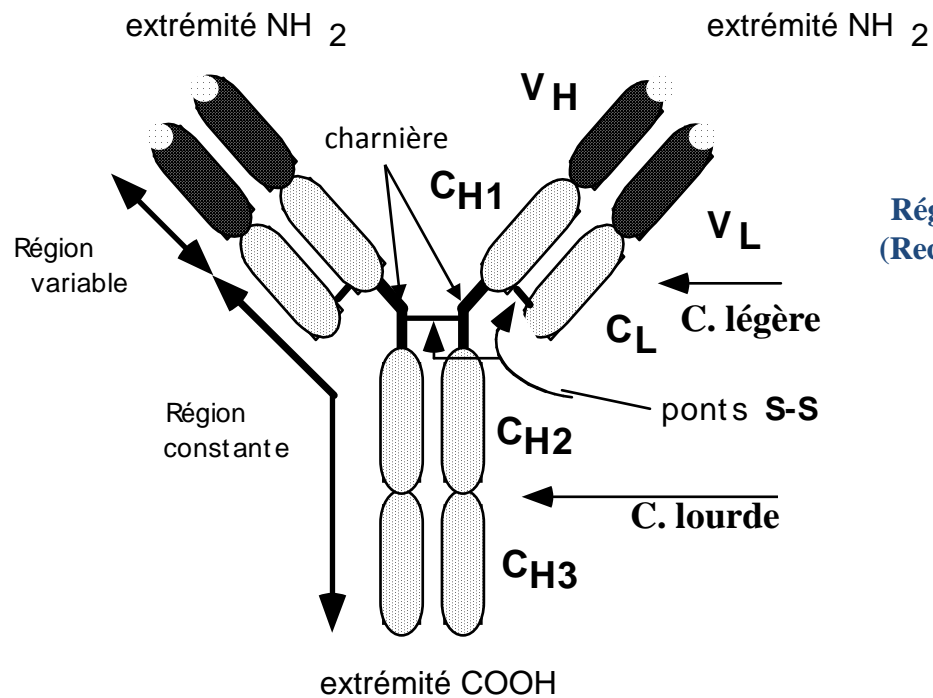
Naissance, maturation et circulation des lymphocytes





- Les Anticorps (Immunoglobulines)

Structure de base d'une Ig (IgG)



H: heavy (lourde)

L: Light (légère)

V: domaines variables : variabilité d'un clone à un autre

C: identique dans une espèce (ou populations cellulaires)

***4** protéines associés par des ponts S-S: 2**L**:2**H**

*Présence de Sucres

*Symétrie
*Flexibilité

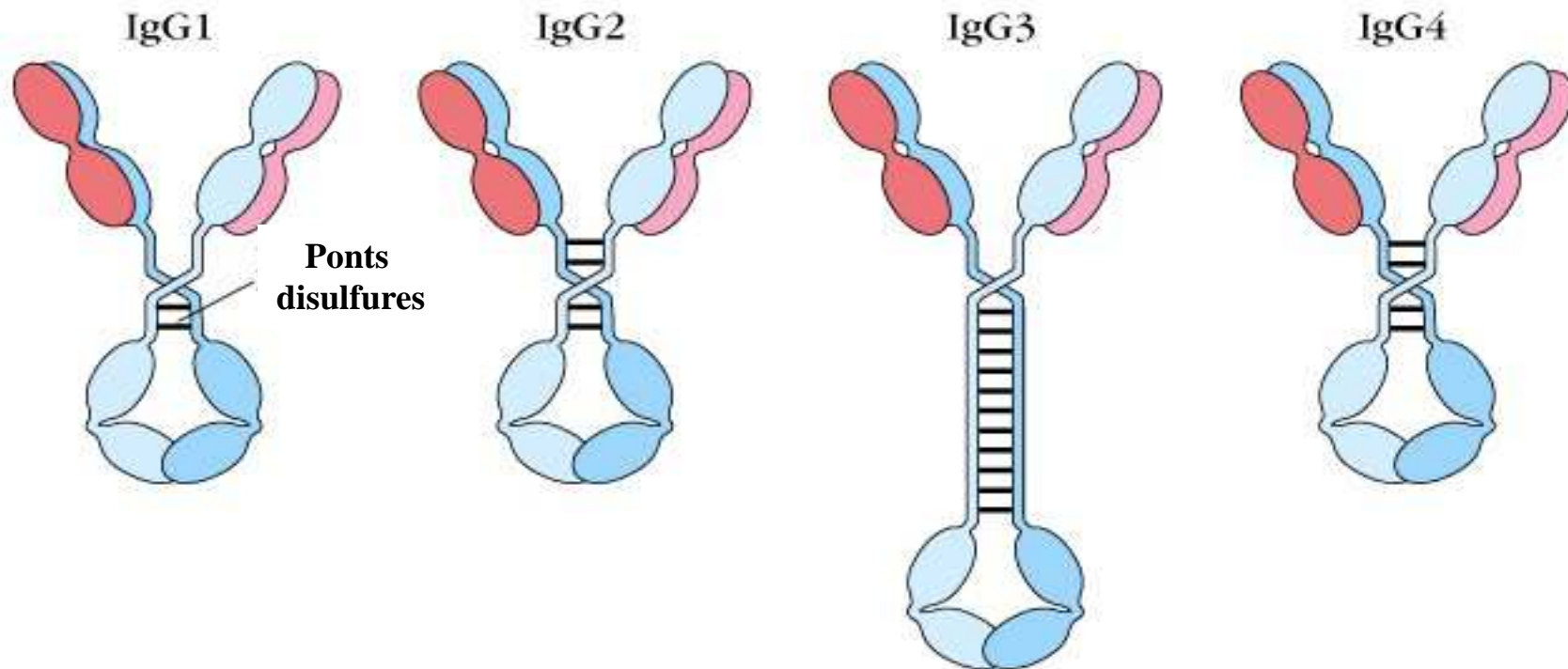
Les différentes classes d'Ig

Classe d'Ig	Chaîne lourde	Chaîne légère
IgG 4 sous classes	γ 3 c $_{PM \approx 50\,000}$ 1 v	κ ou λ PM ≈ 25000
IgM	μ 4 c $_{PM \approx 65\,000}$ 1 v	
IgA (2 sous classes)	α 3 c $_{PM \approx 55\,000}$ 1 v	
IgE	ϵ 4 c $_{PM \approx 70\,000}$ 1 v	
IgD	δ 3 c $_{PM \approx 68\,000}$ 1 v	

Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

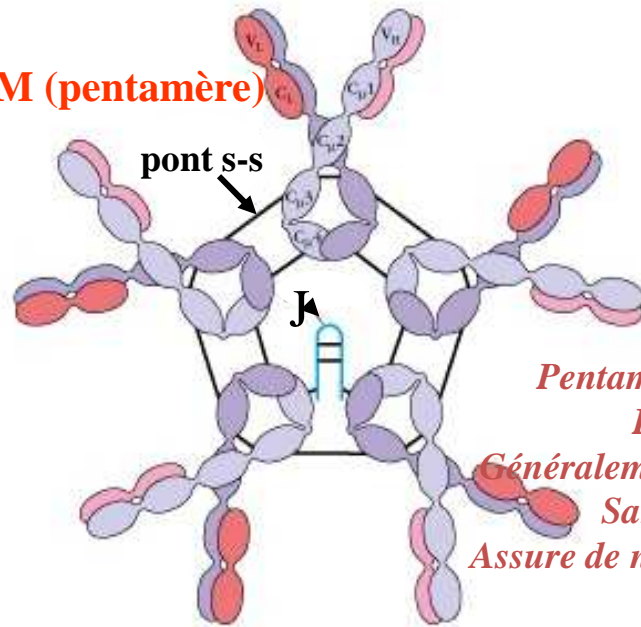
Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- chaîne lourde	μ	δ	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	<u>$\alpha 1$</u>	<u>$\alpha 2$</u>	ϵ
- nbre de sous-unités (H ₂ L ₂)	5	1	1	1	1	1	1 ou 2		1
- masse moléculaire (kDa)	970	184	146	146	165	146	160		188

Les 4 sous classes des IgG



	Valence : 2	75% des Ig (13g/l)	
Monomères Stables	Sang, lymphe, tissus Transmises au nouveau-né	Assurent plusieurs fonctions	

IgM (pentamère)



Pentamères: valence 10
Peu stables
Généralement de faible affinité
Sang et lymph
Assure de nombreuses fonctions

IgA Dimérique (forme sécrétoire)

Pièce
sécrétoire

Charnière

Chaîne
J

*- Monomère, dimère, et
formes sécrétoires*

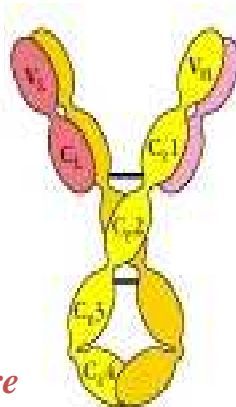
- Forme sécrétoire stable

- Sang

*muqueuses
et sécrétions*

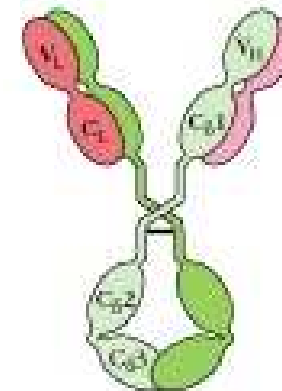
(bille, salive, larmes, mucus)

IgE



- Monomère
- Thermosensible
- Tissulaire (à l'état de trace dans le sang)
- Nombreuses fonctions

IgD



< 1% des Ig sériques

Très sensible au protéolyse
Tendance à se dégrader spontanément
Associée aux membranes des cellules B

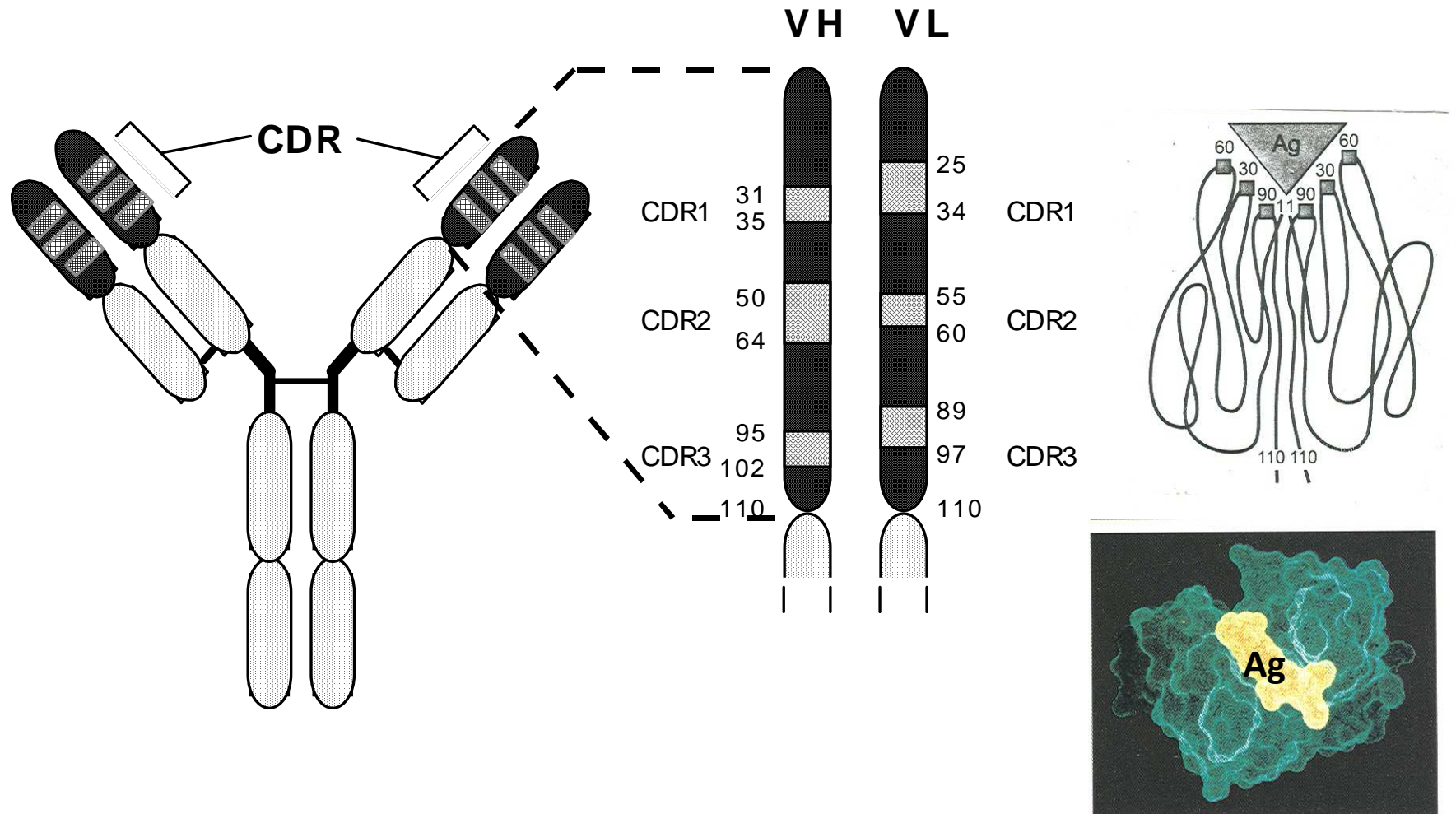
Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- chaîne lourde	μ	δ	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	ϵ
- nbre de sous-unités (H ₂ L ₂)	5	1	1	1	1	1	1 ou 2		1
- masse moléculaire (kDa)	970	184	146	146	165	146	160		188
- oligosaccharides (%)	12	10	2				10		12
- Valences pour la liaison à l'Ag	10	2	2				2 ou 4		2
- concentration plasmatique (g/l)	1,5 (0,55 à 3,5)	0,03 (0,02 à 0,05)	9 (4 à 10)	3 (0,6 à 6)	1 (0,18 à 0,8)	0,5 (0 à 1,6)	2 (0,7 à 3,8)	0,5 (0,1 à 1,4)	0,0001 (0 à 0,001)

Structure du site anticorps (Site de reconnaissance de l'Ag)

régions déterminant la complémentarité (CDR)

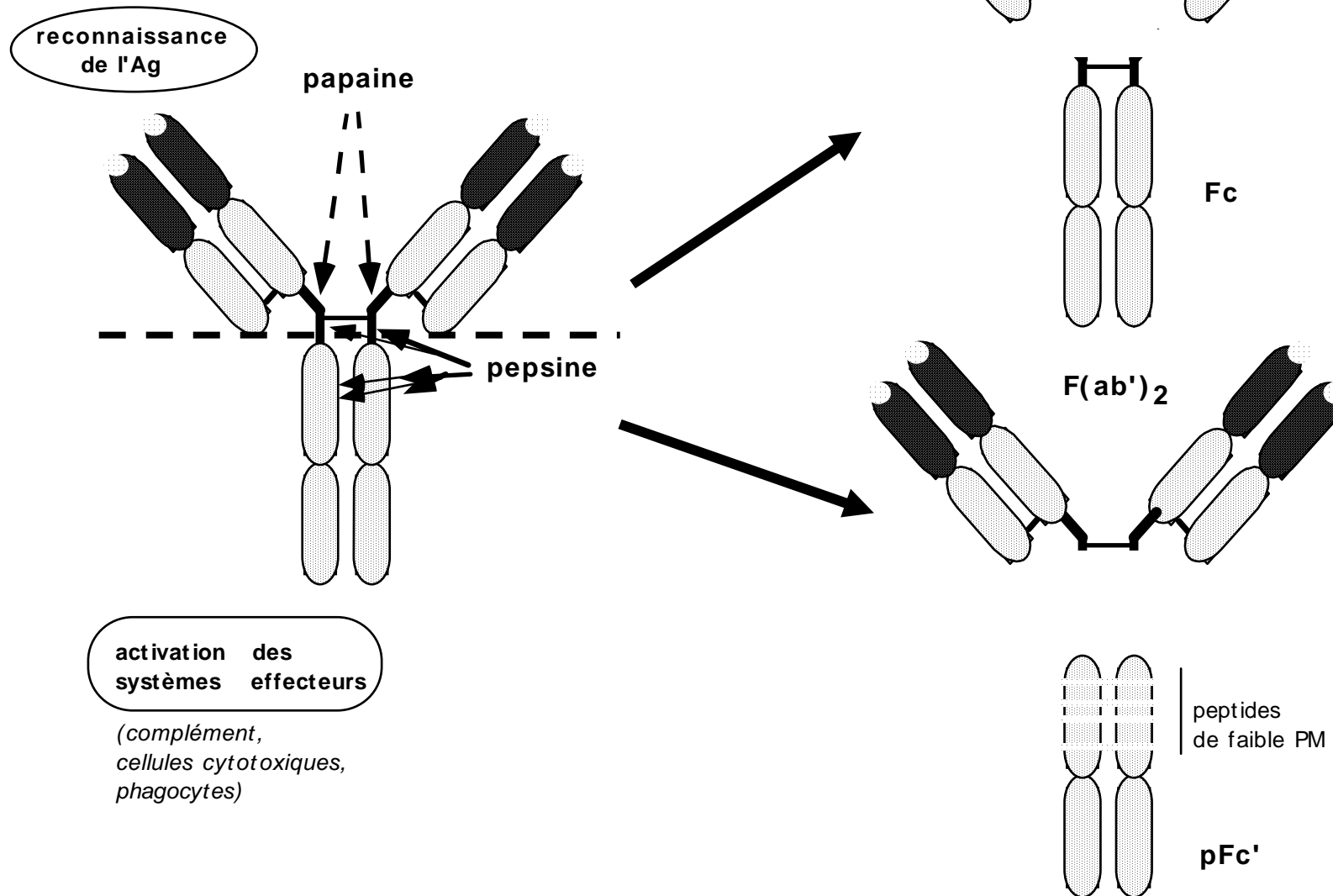
(= paratope)



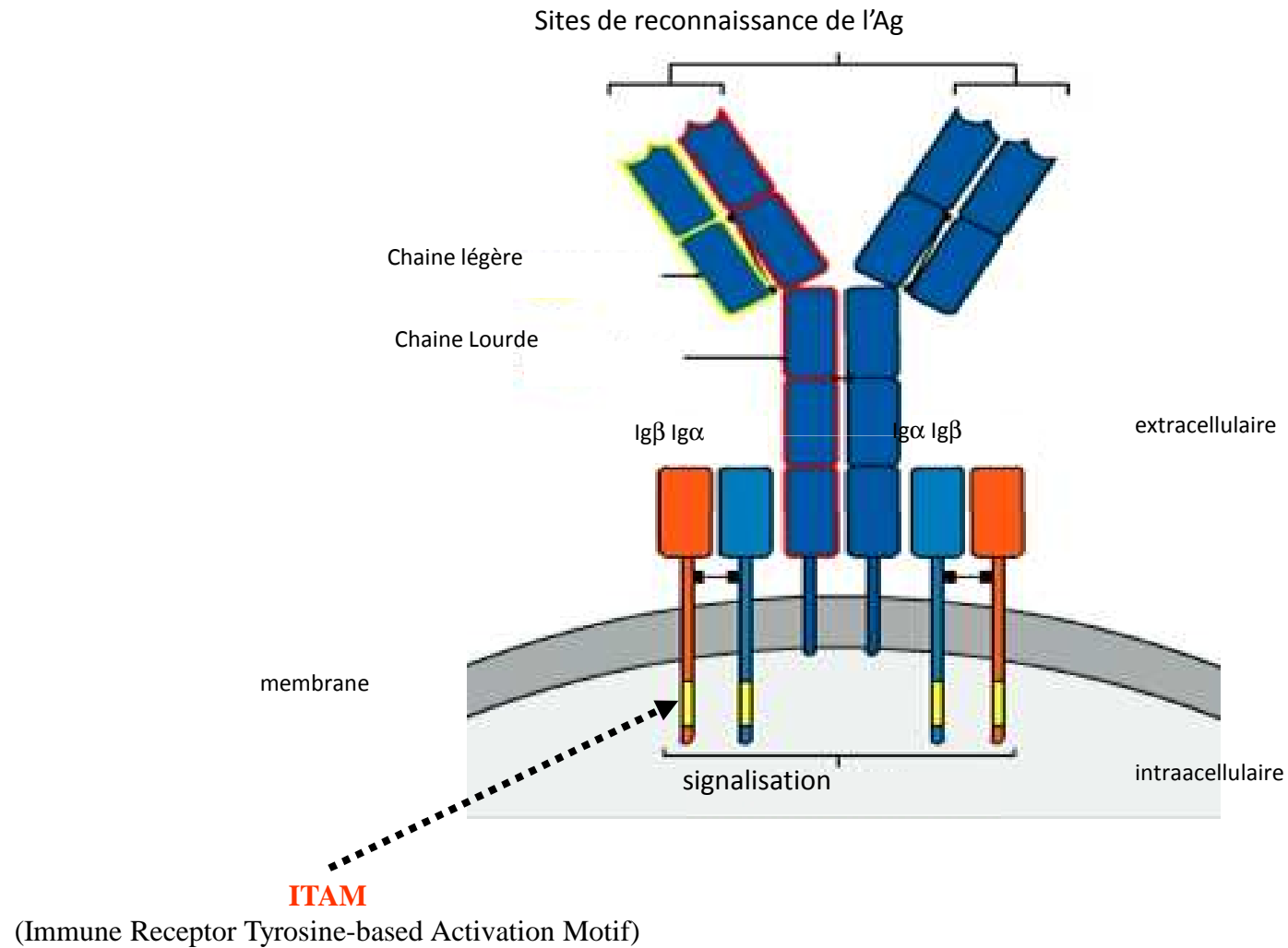
Notions d'épitope , de paratope et de la réaction Ag-Ac

Dualité fonctionnelle des anticorps

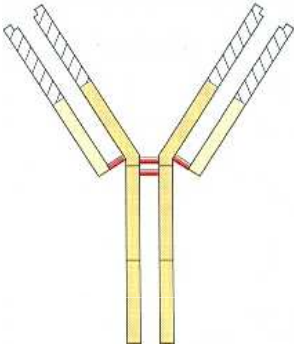
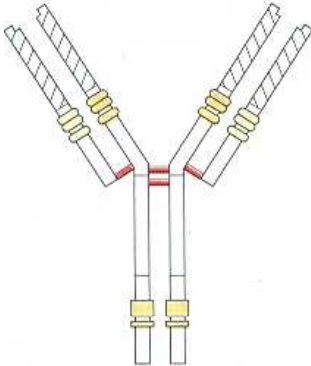
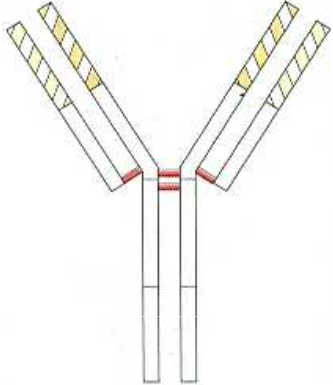
Identification des régions Fc et Fab



BCR: Récepteur des lymphocytes B



Hétérogénéité des immunoglobulines (variations antigéniques)

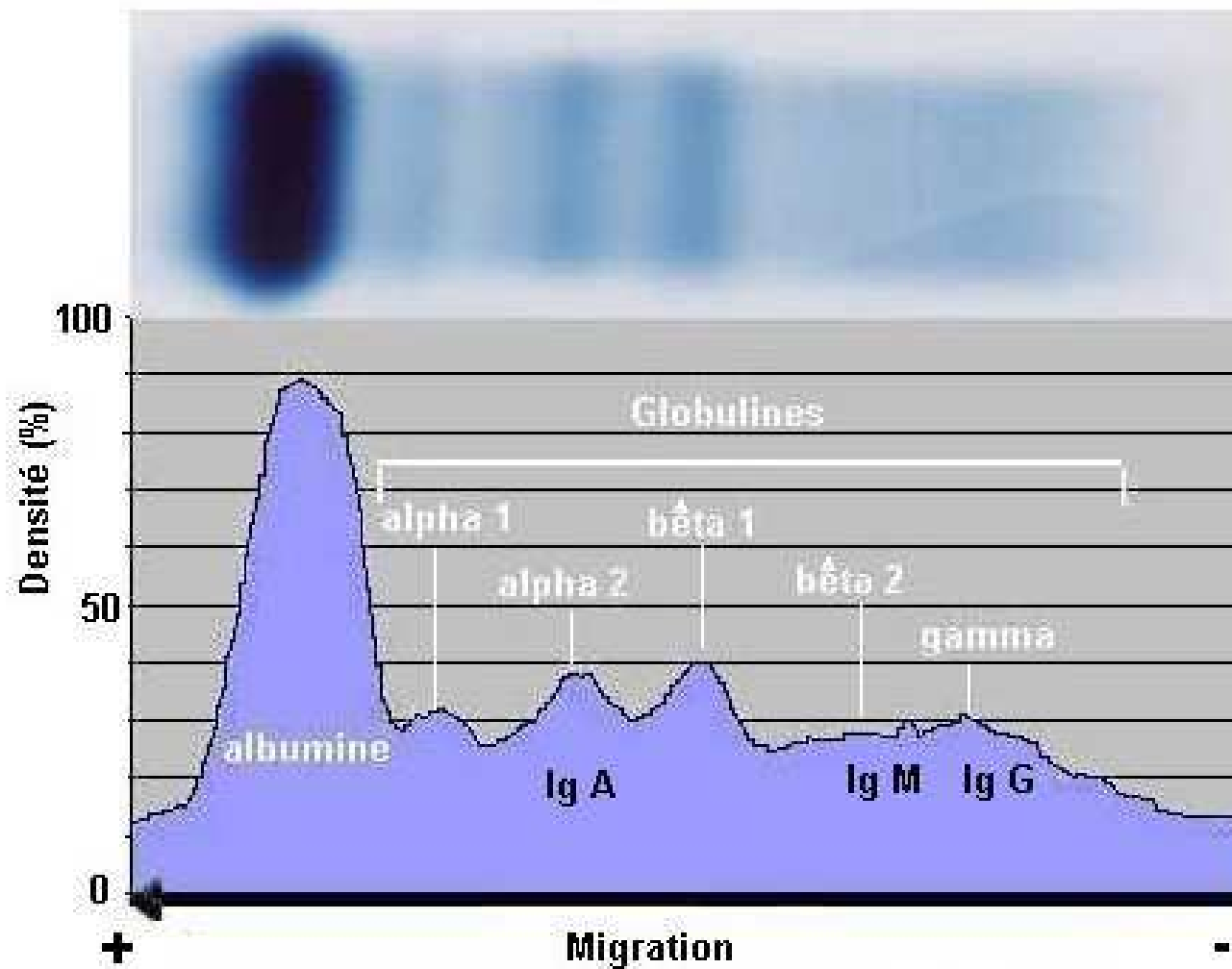
variation isotypique	variation allotypique	variation idiotypique
		
<p>Les isotypes correspondent aux déterminants antigéniques des Ig présents chez tous les individus d'une même espèce. Ils sont présents au niveau des parties constantes des chaînes lourdes et des chaînes légères. Ils permettent de définir les classes et sous-classes d'Ig.</p>	<p>Les allotypes sont caractéristiques d'un groupe d'individus au sein d'une même espèce et sont transmis héréditairement. Ils correspondent à des déterminants antigéniques portés par les parties constantes des chaînes lourdes et légères.</p>	<p>Les idiotypes sont spécifiques d'un individu. Ils sont spécifiques à un anticorps donné dirigé contre un antigène donné. Les motifs idiotypiques se trouvent au niveau des régions variables, soit au niveau du site anticorps soit à sa proximité</p>

Inter- intra-espèces

Intra-espèces

Intra-individu

Hétérogénéité de charge des immunoglobulines électrophorèse d'un sérum



Quelques caractéristiques et propriétés des Ig

Immunoglobuline	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
- demi-vie dans le plasma (J)	10	3	21	20	7	21	6	.	2
- % extravasculaire	20	25	60				60		50

Organisation génétique et diversité des Ig

?! Mécanismes de la diversité

**- Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative):
1896**

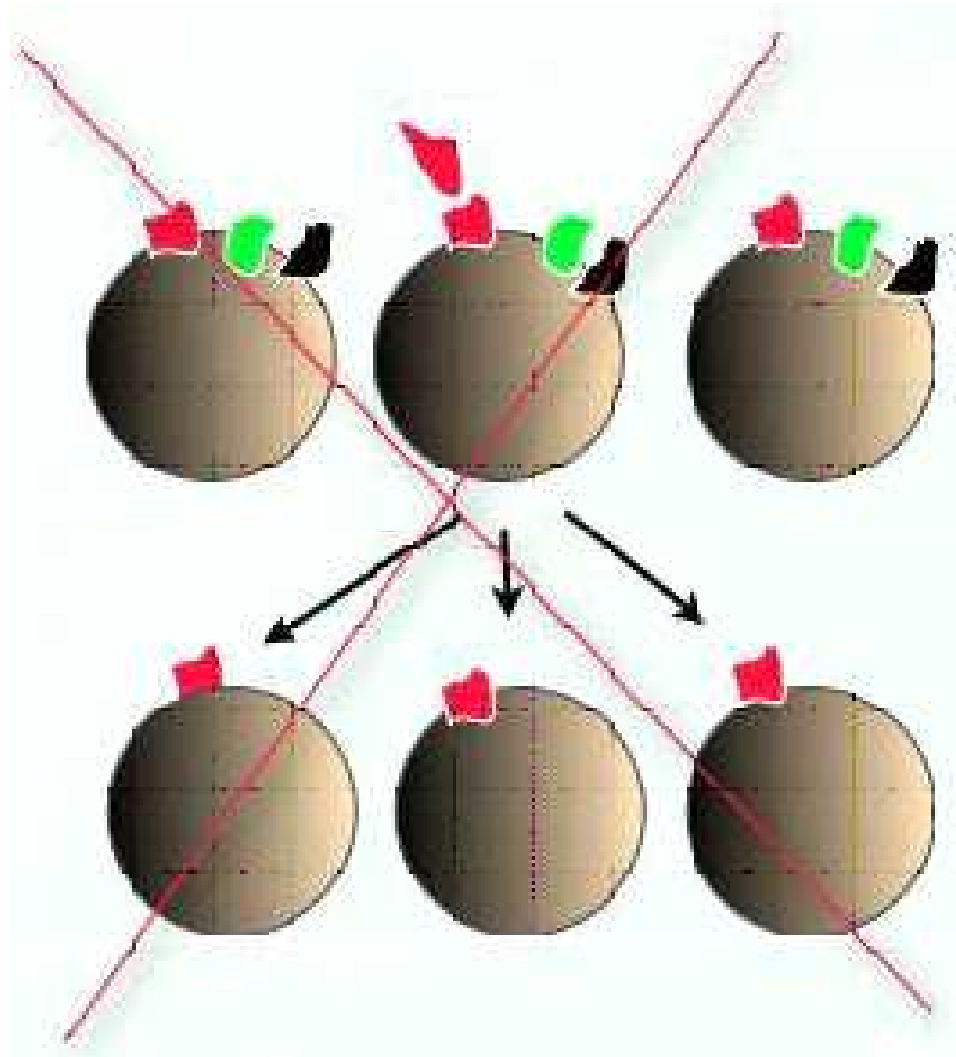
- *Théorie informatrice*

- Théorie de la sélection clonale: 1958

dates	découvertes	auteurs [Prix Nobel]
1721	vaccination interhumaine	L. Montagu
1798	vaccination par la vaccine contre la variole	E. Jenner
1880	atténuation du bacille du choléra de la poule	L. Pasteur
1884	phagocytose	E. Metchnikoff [1908]
1885	vaccin contre la rage	L. Pasteur
1890	hypersensibilité retardée	R. Koch [1905]
1890	immunité antitoxine	P. Ehrlich
1890	antitoxine/sérothérapie	E. von Behring et Kitasato
1890	immunité humorale	E. von Behring [1901]
1895	complément	J. Bordet [1919]
1896	agglutination	M. Gruber et H. Durhal
1896	théorie de la chaîne latérale	P. Ehrlich [1908]
1896	immunoprécipitation	R. Kraus
1901	groupes sanguins A, B, O	K. Landsteiner [1930]
1902	hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	C. Richet [1913] et P. Portier
1903	hypersensibilité semi-retardée	M. Arthus
1903	opsonines	E. Wright et R. Douglas
1905	maladie sérique	C. Von Pirquet
1917	haptènes	K. Landsteiner
1932	anatoxine	G. Ramon
1936	CMH (H-2) de souris	P. Gorer et Snell [1980]
1938	anticorps sont des gammaglobulines	E. Kabat
1940	antigènes Rhésus	K. Landsteiner et A. Wiener
1942	immunofluorescence	A. Coons
1945	utilisation des antiglobulines	R. Coombs
1946	immunodiffusion	J. Oudin et O. Ouchterlony
1953	immunoelectrophorèse	P. Grabar
1956	allotypes	J. Oudin
1956	auto-anticorps anti-thyroglobulines	I. Roitt et D. Doniach
1957	interféron	A. Isaacs
1957	auto-immunité	E. Witebsky
1958	CMH (HLA) de l'homme	J. Dausset [1980]
1958	séquence d'une immunoglobuline	G. Edelman
1958	théorie de la sélection clonale	F. Burnet [1960] et N. Jerne [1984]
1958	structure d'une immunoglobuline	R. Porter
1959	greffes de rein chez l'homme	J. Hamburger et J. Merrill
1959	phénomène de tolérance	P. Medawar
1960	dosages radio-immunologiques	R. Yalow et S. Berson
1962	rôle du thymus	J. Miller
1963	gènes de réponse immunitaire	B. Benacerraf [1980] et H. McDavitt
1963	glomérulonéphrites / dépôts de complexes immuns	F. Dixon
1963	idiotypes	J. Oudin et H. Hunkel
1967	rôle des IgE dans l'allergie	K. et T. Ishizaka
1975	hybridomes et anticorps monoclonaux	C. Milstein et G. Köhler
1975	gènes des immunoglobulines	S. Tonegawa [1987] et P. Leder
1975	restriction allogénique	P. Doherty / R. Zinkernagel [1996]
1984	gènes du récepteur des cellules T	M. Davis et T. Mak
1986	cellules Th1 et Th2	T. Mosmann et R. Coffman
1987	la sélection négative intrathymique	P. Marrak et H. von Boehmer
1995	gènes de susceptibilité au diabète auto-immun	J.A. Todd et coll.
1996	gènes candidats de l'asthme atopique	SE. Daniels et coll.

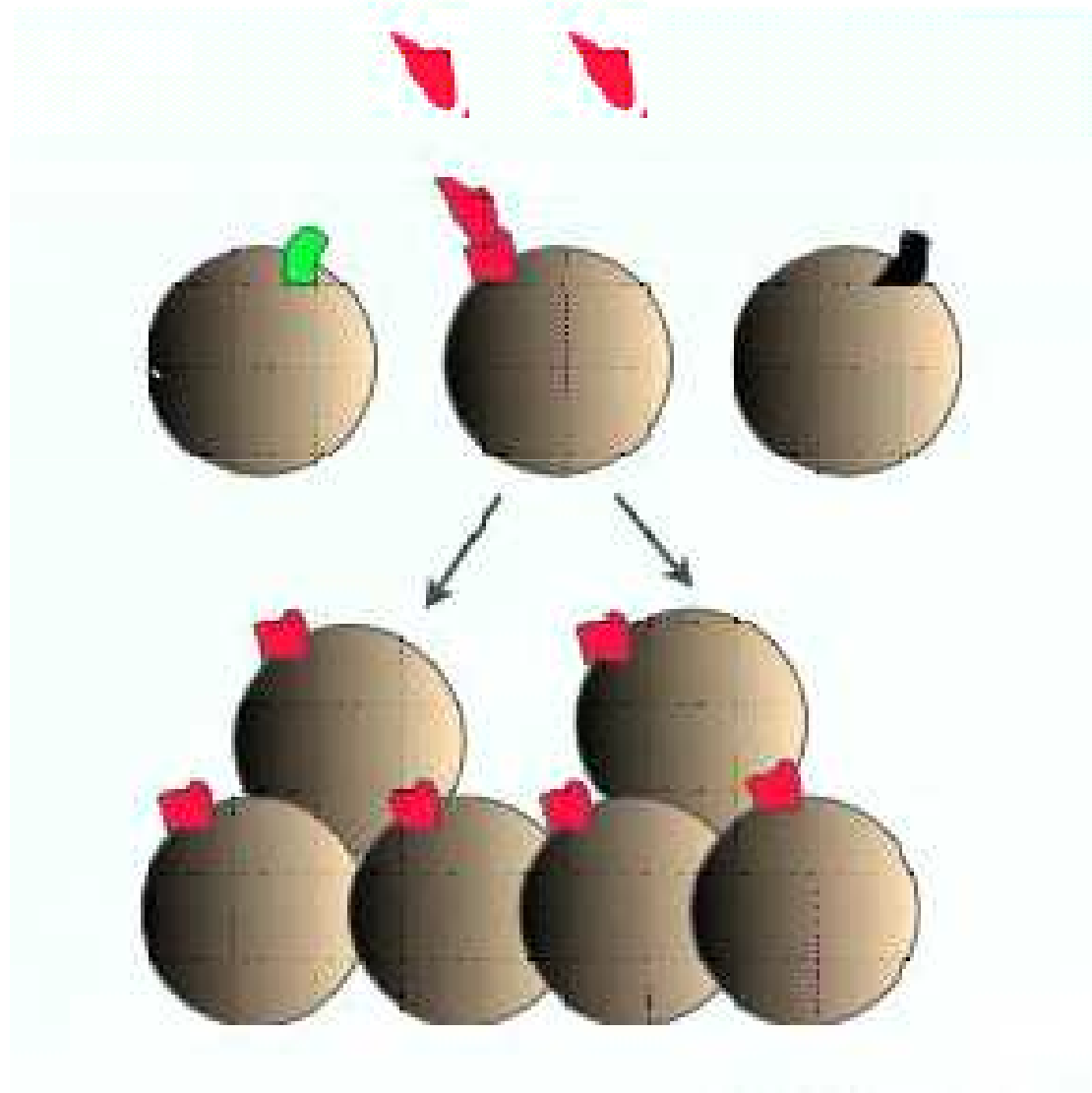
Théorie de la chaîne latérale

Ehrlich 1896



Théorie de la sélection clonale

Burnett & Jerne 1958



~~Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative): 1896~~

Erlich

~~Théorie informatrice~~

Théorie de la sélection clonale: 1958

Burnet

? : régions variables!! Régions constantes

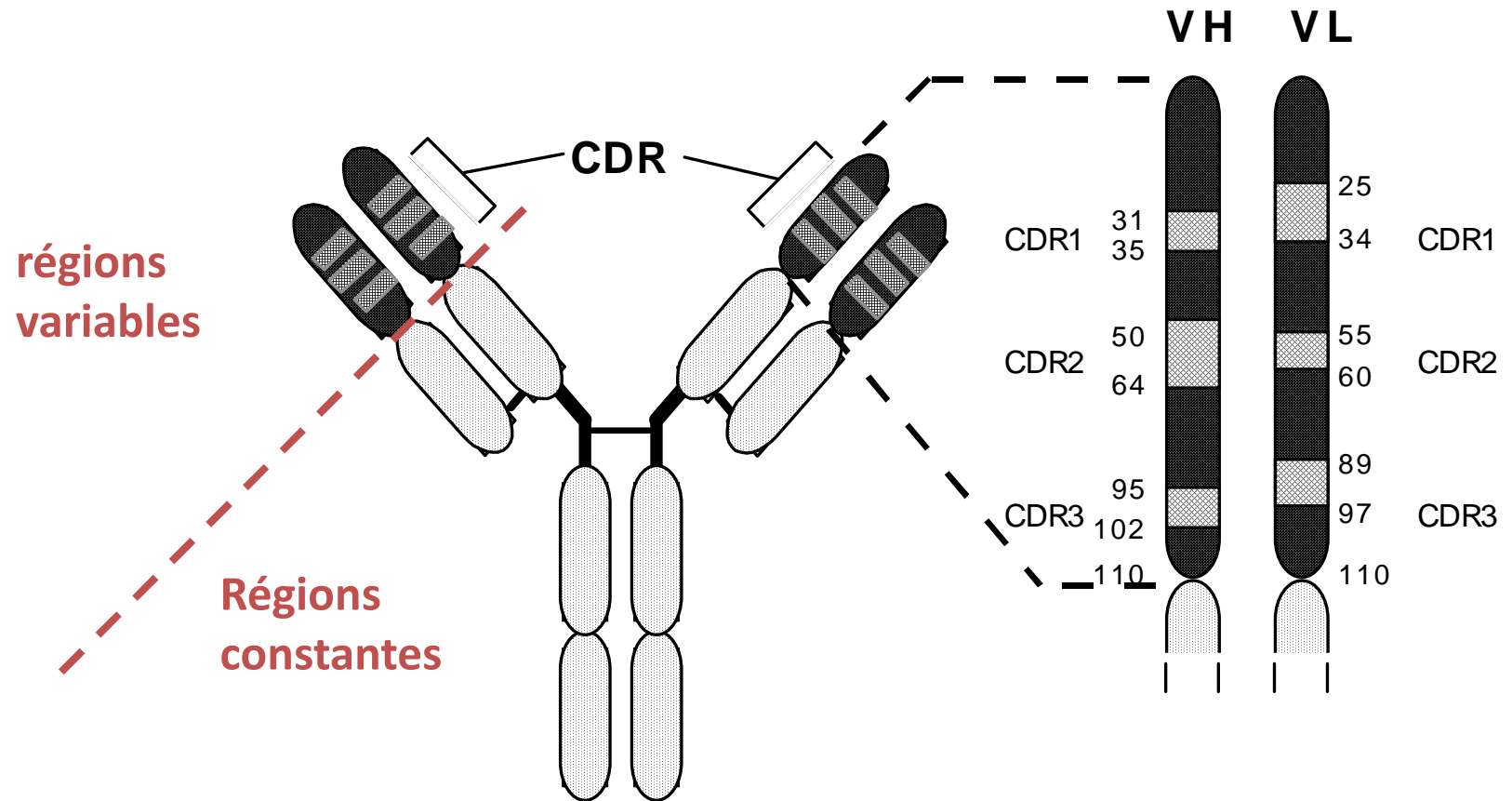


Théorie germinale

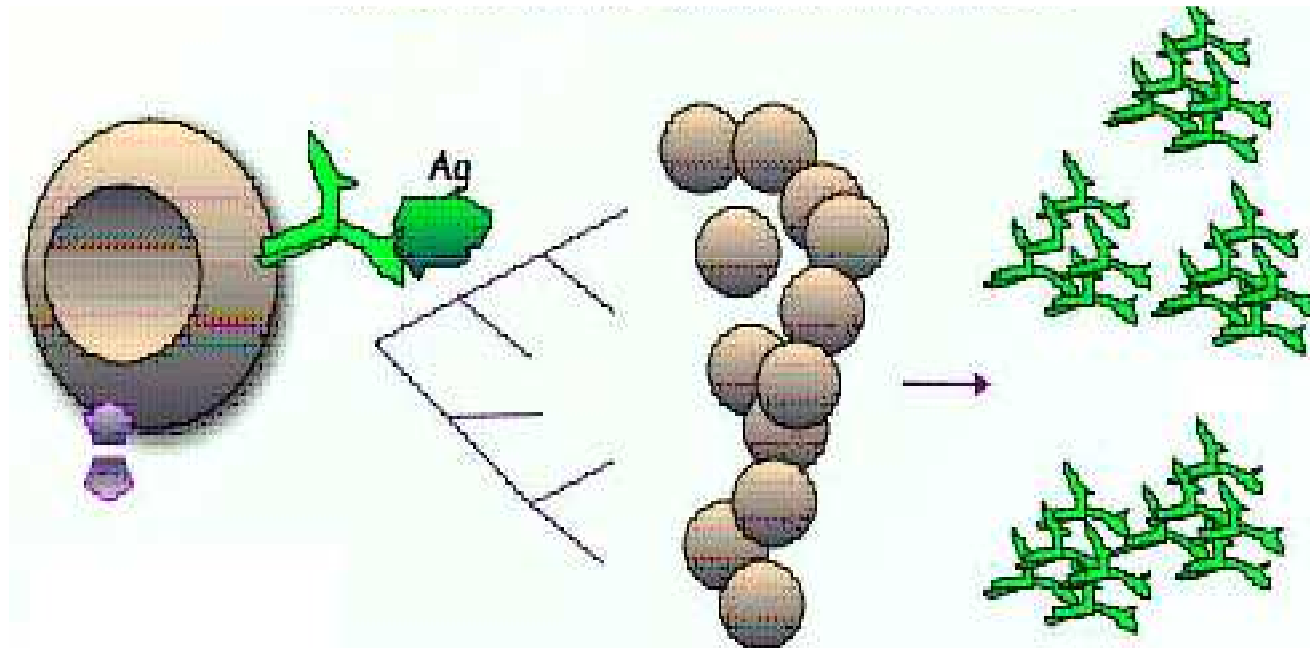
Tonegawa

Structure du site anticorps

régions déterminant la complémentarité (CDR)



Chaque anticorps est produit par un clone de lymphocyte B

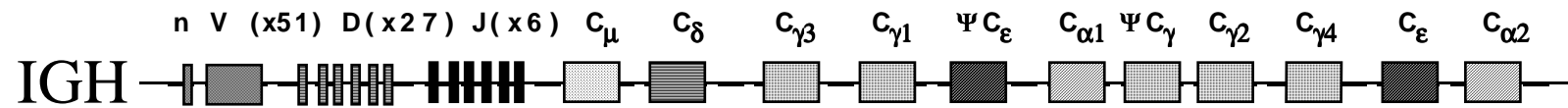


Origine de la diversité des Anticorps

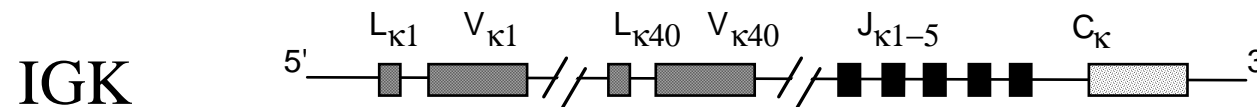
*Principaux mécanismes qui permettent de générer la diversité des Anticorps chez **les mammifères***

- Des gènes Variables en très grand nombre
- Des recombinaisons somatiques entre différents segments génétiques (V, D, J) permettant de former une région Variable
- Des mutations somatiques
- Association 'chaînes lourdes/chaînes légères'

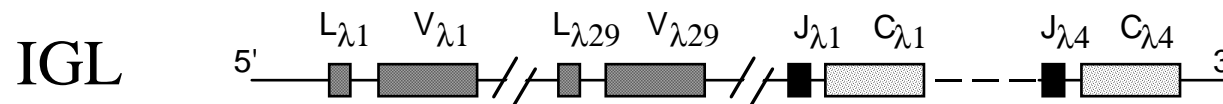
Organisation des Loci des chaînes des Ig



Chromosome 14



Chromosome 2

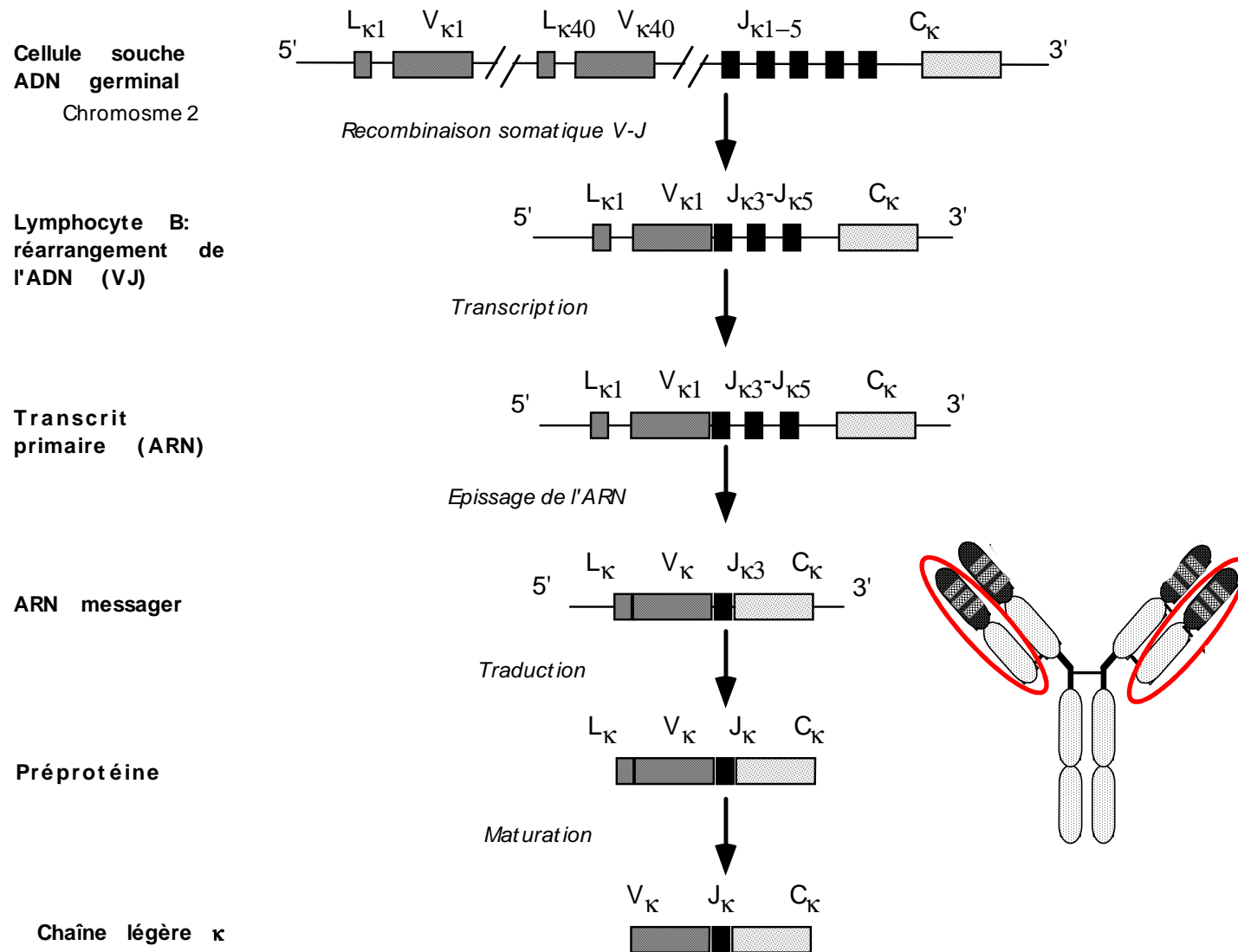


Chromosome 22

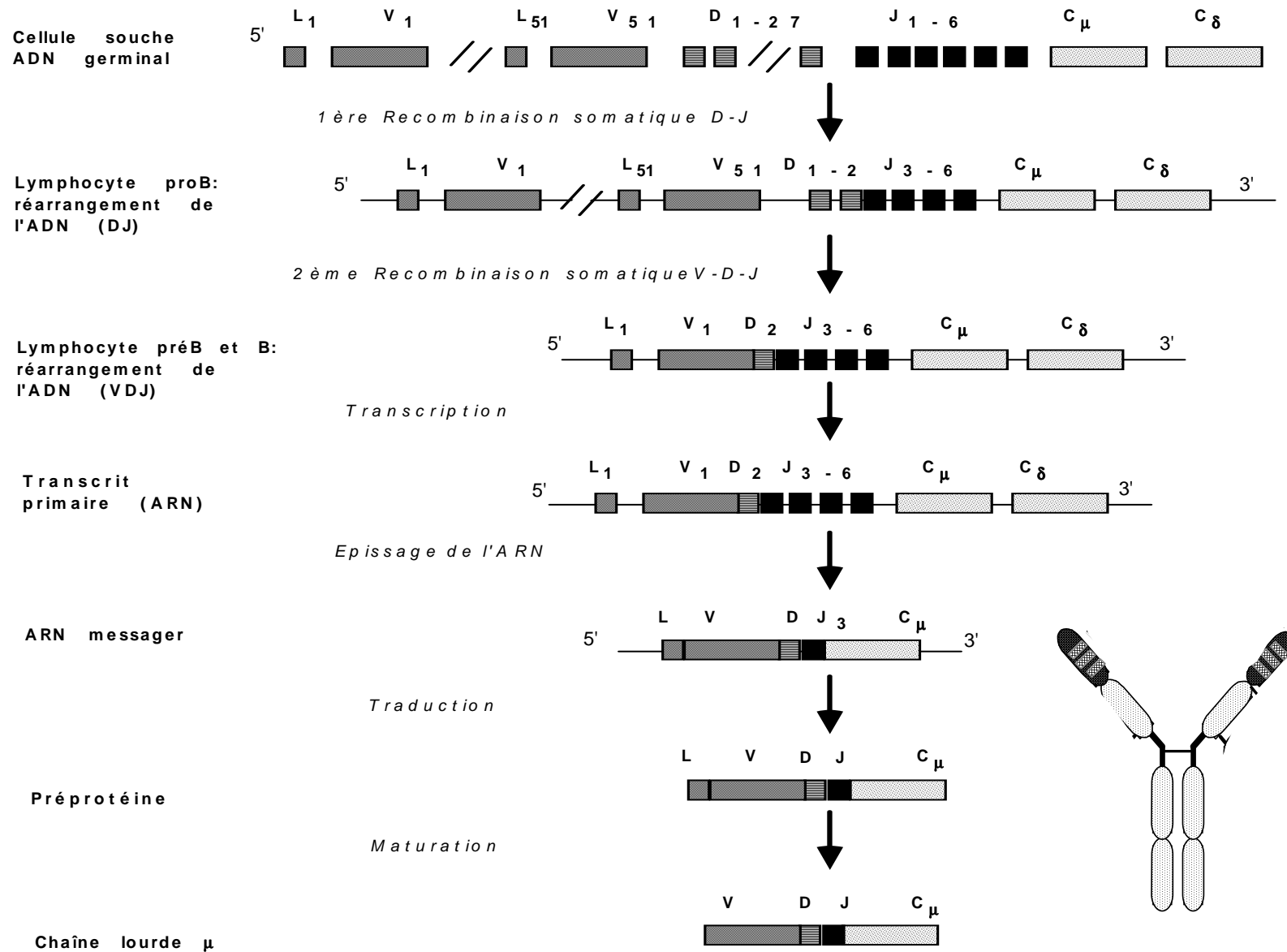
	Chr. 14	Chr. 2	Chr. 22
Locus	IGH	IGK	IGL
Chaînes d'Ig	H	κ	λ
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0

Chaîne légère

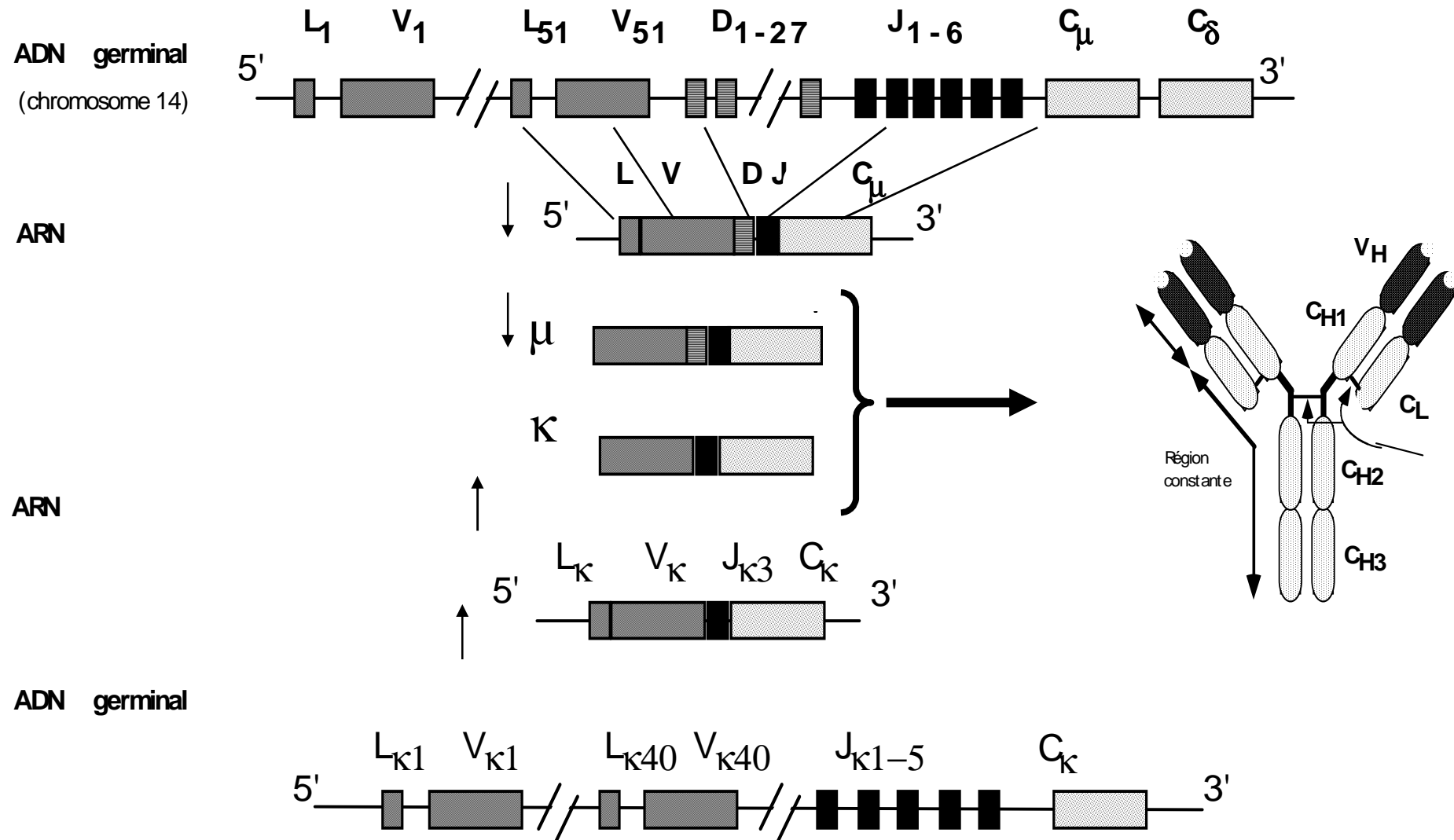
Organisation et réarrangement du locus de la chaîne κ



Chaîne lourde (IGH)

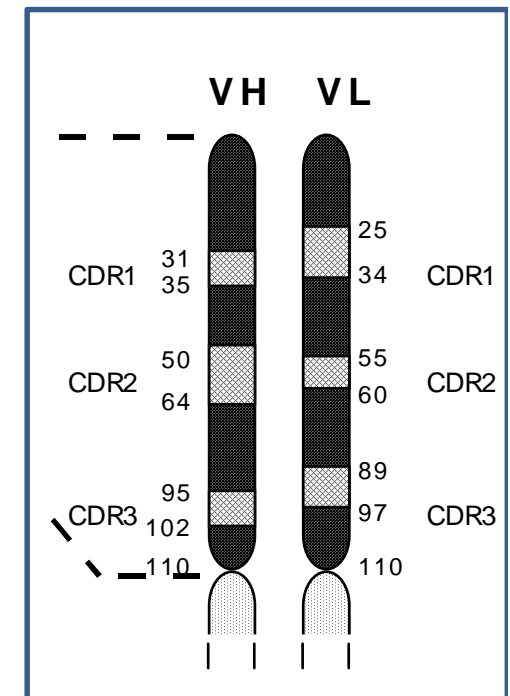
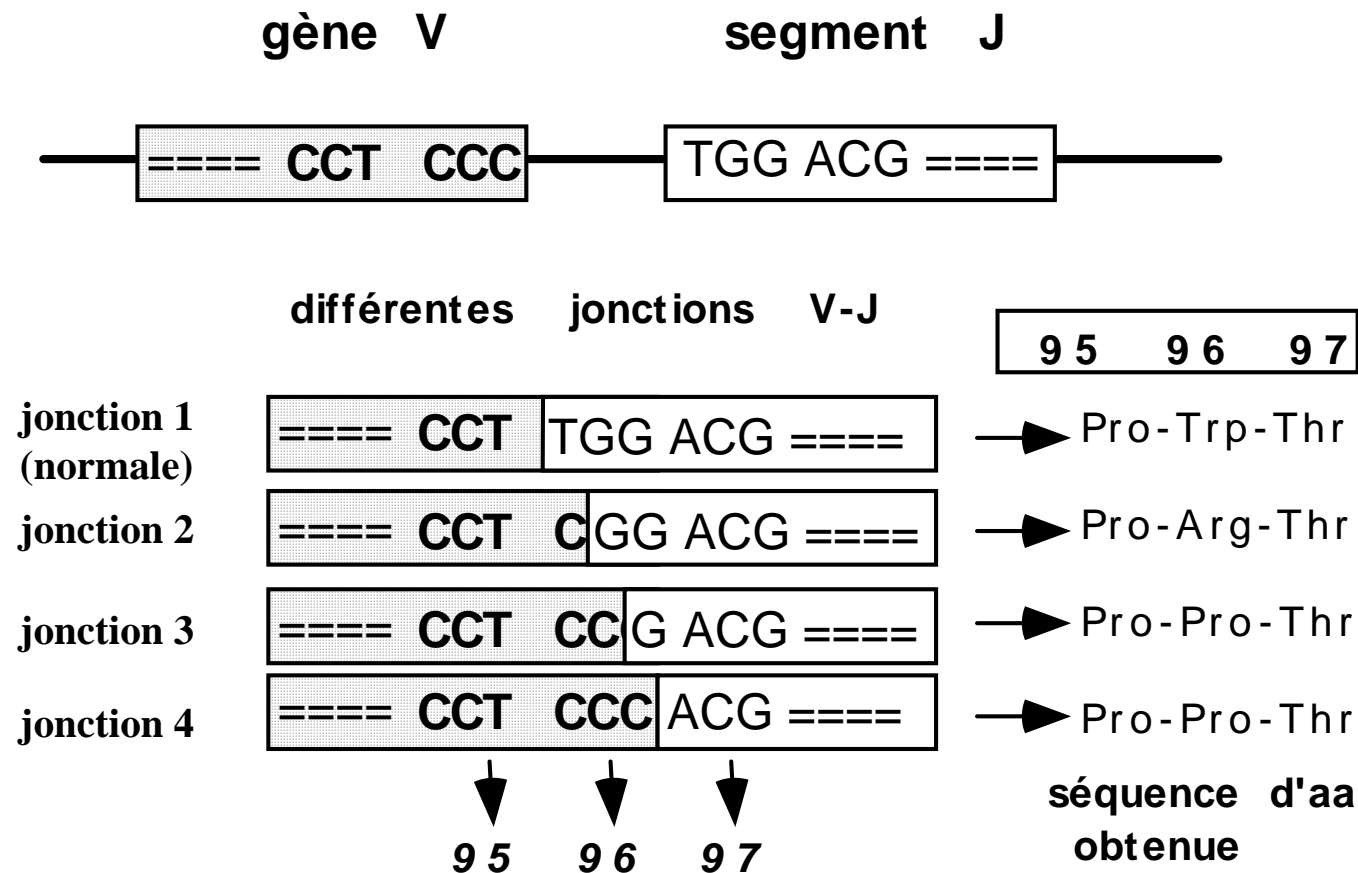


Réarrangement et expression des gènes des chaînes μ et κ



Locus Chaînes d'Ig	IGH H	IGK κ	IGL λ
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

Diversité jonctionnelle VL-JL



Locus Chaînes d'Ig	IGH H	IGK κ	IGL λ
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

$$\kappa = 1C \times 40V \times 5j \times 4(ij) = 800$$

$$\lambda = 4C \times 29V \times 4j \times 4(ij) = 1856$$

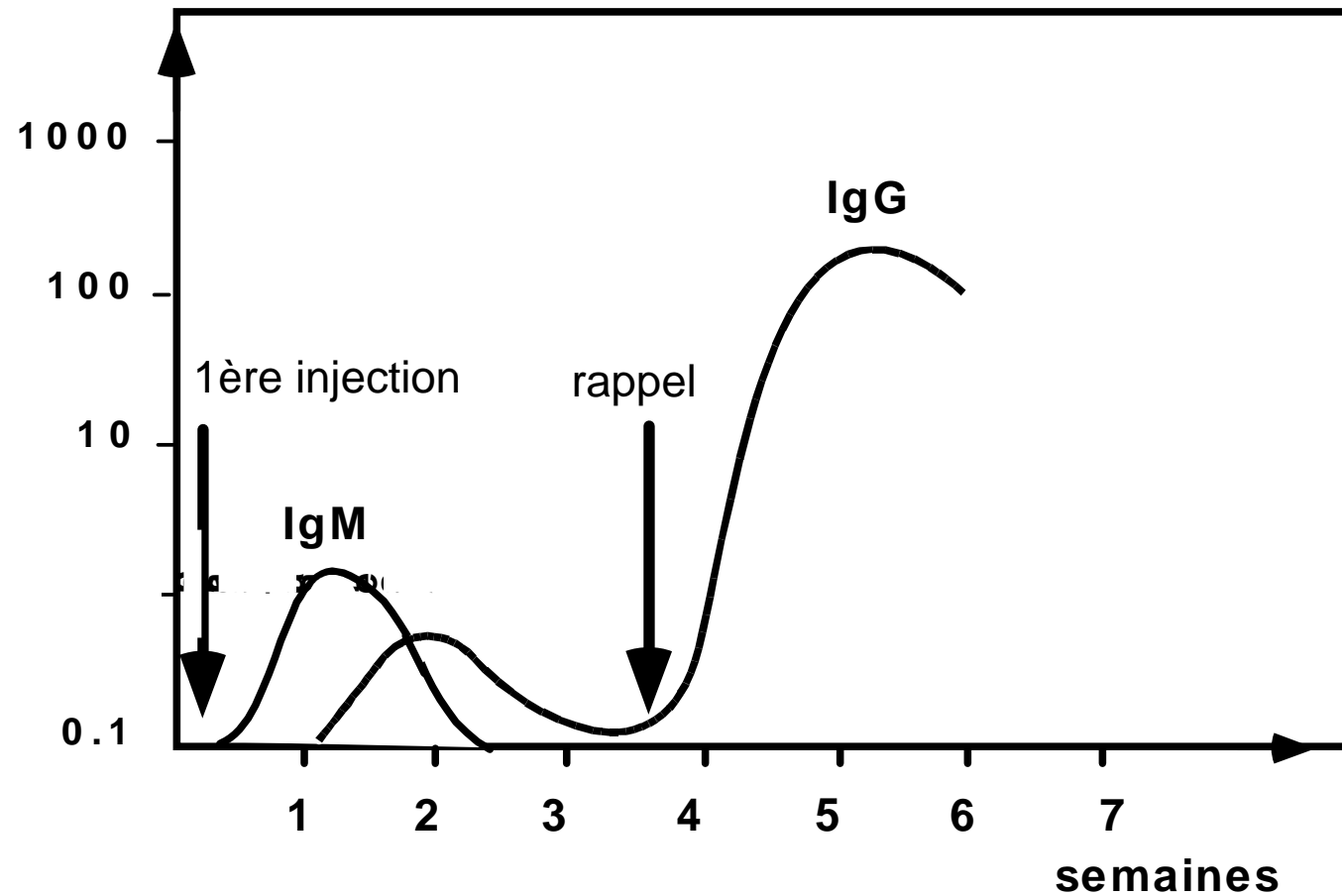
$$\mu = 1C \times 51V \times 6j \times 27d \times 4(ij) \times 4(ij) = 132192$$

$$\underline{\underline{IgM = \mu (\kappa + \lambda) = 3.5 \times 10^8}}$$

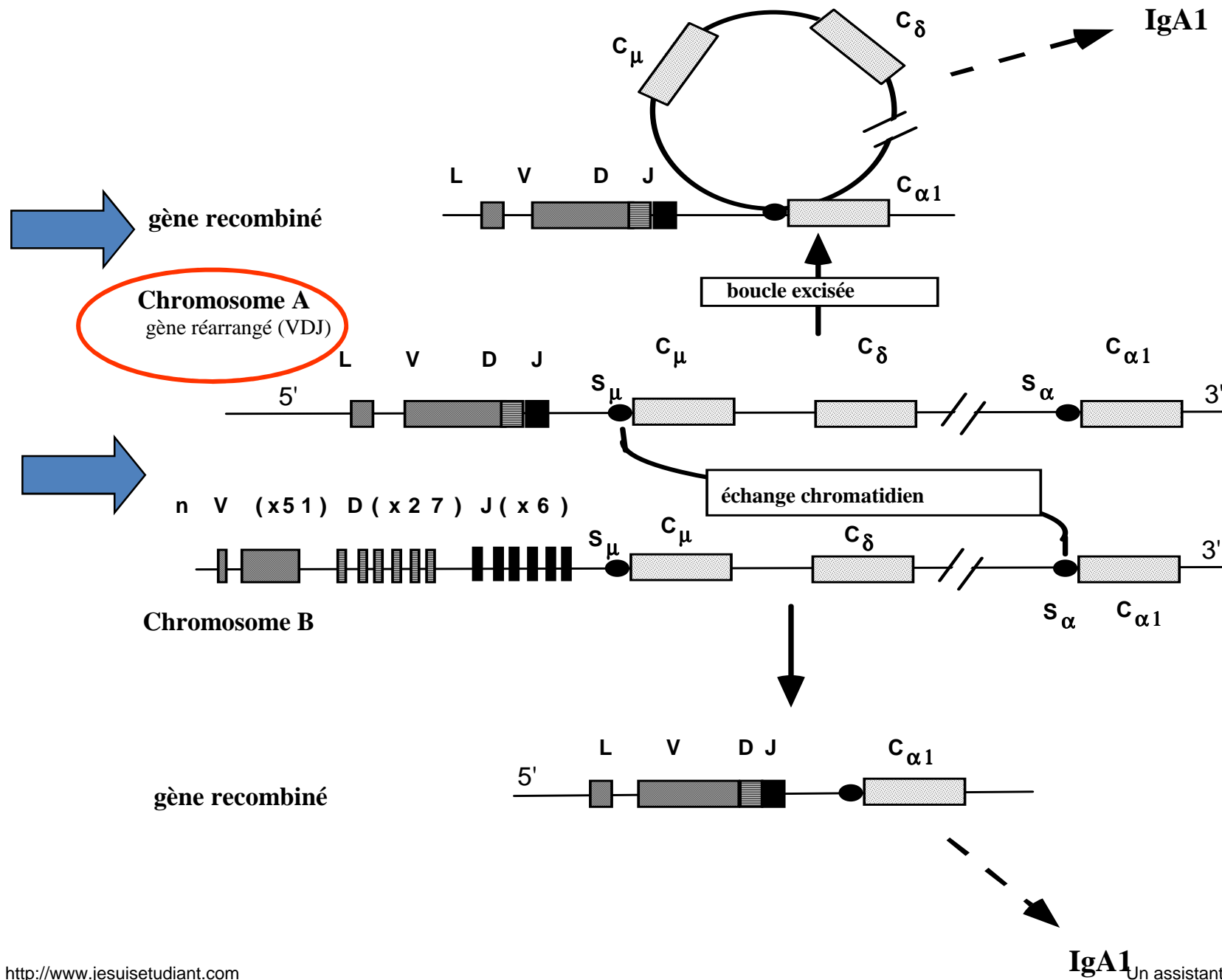
$$\underline{\underline{3.5 \times 10^8 \times \text{Mutations Somatiques} \times \text{diversité N}}}$$

Maturation de la réponse immune et commutation isotypique

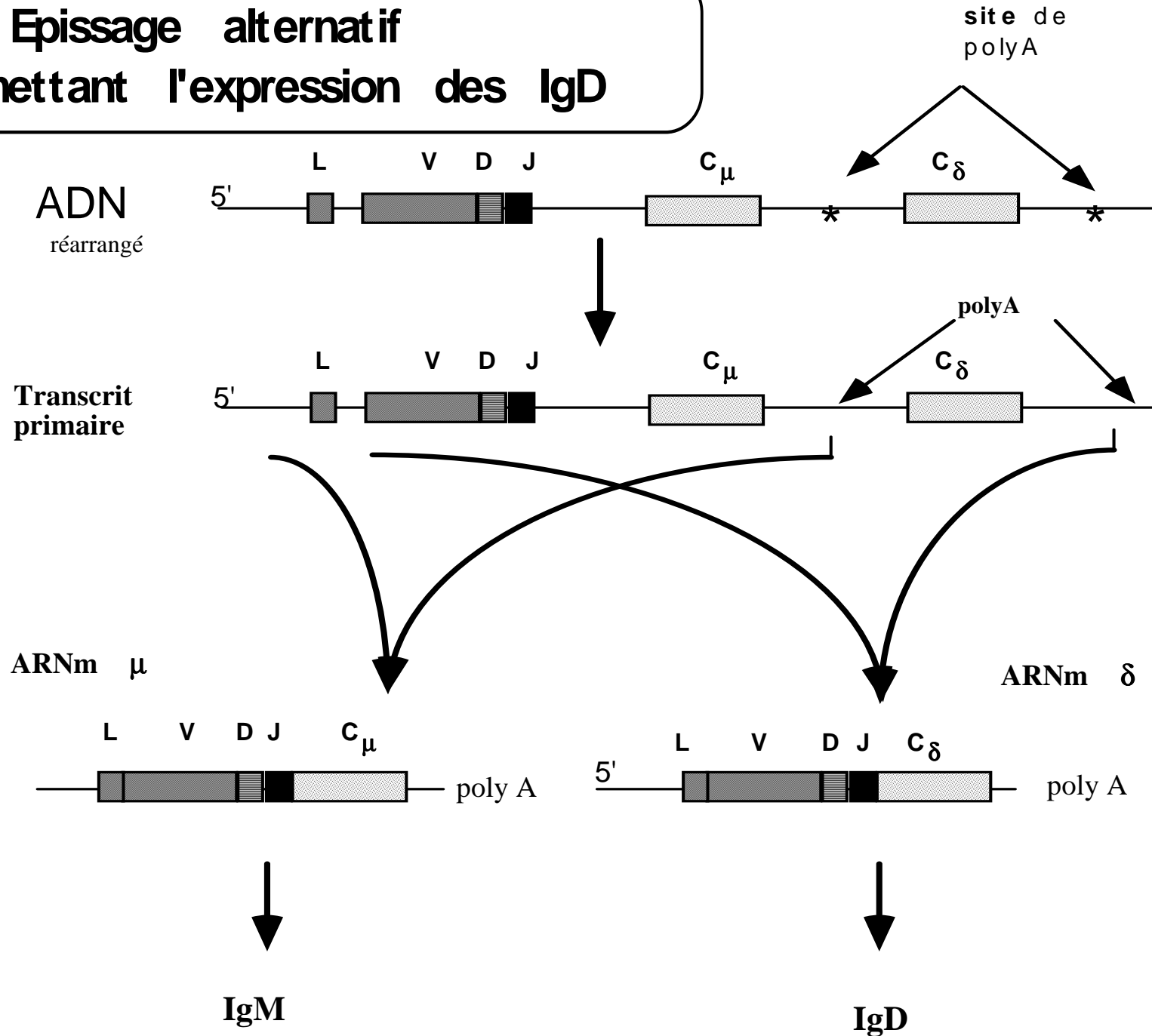
- cinétique des réponses Ac primaire et secondaire-



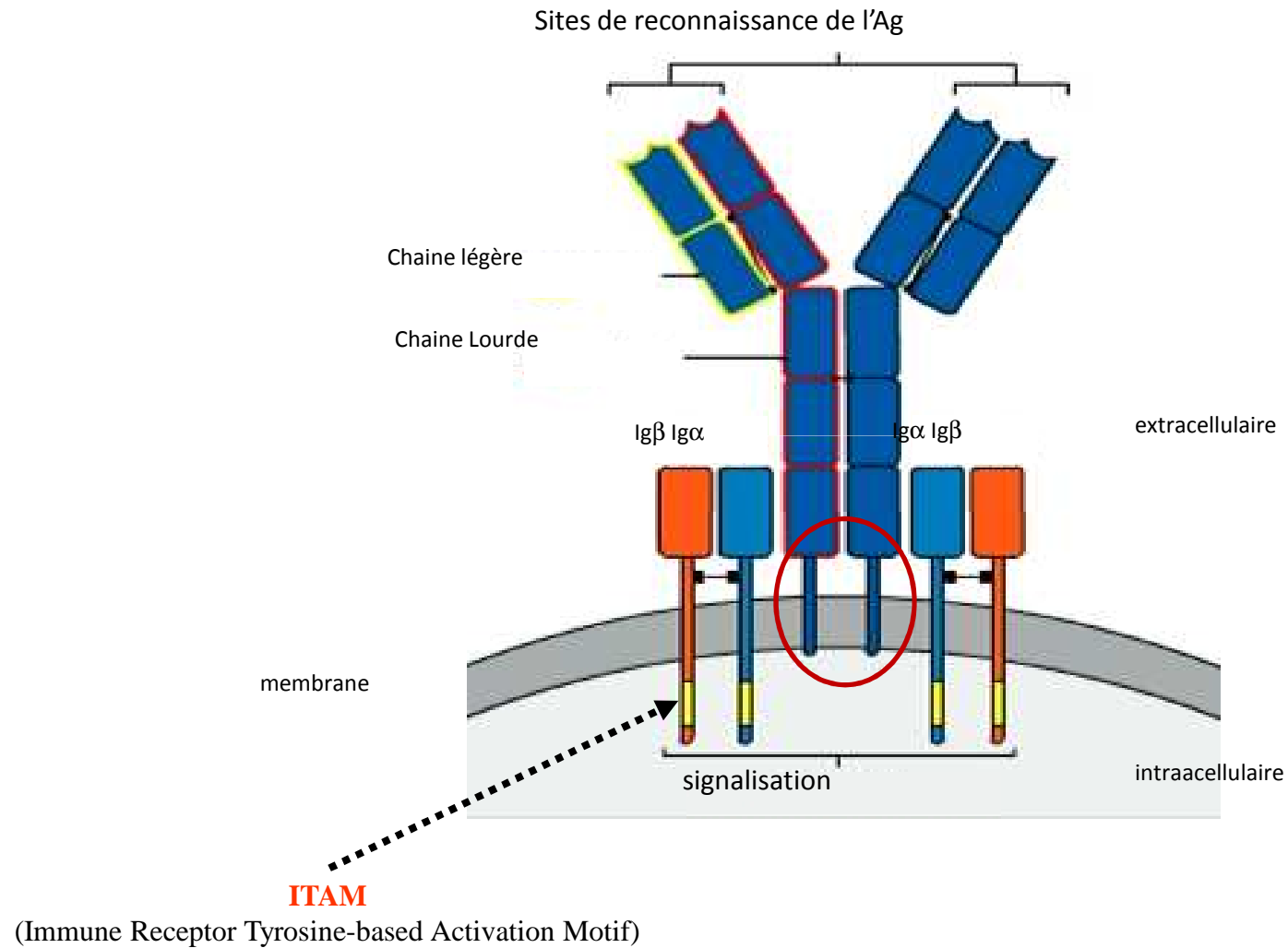
Commutation isotypique



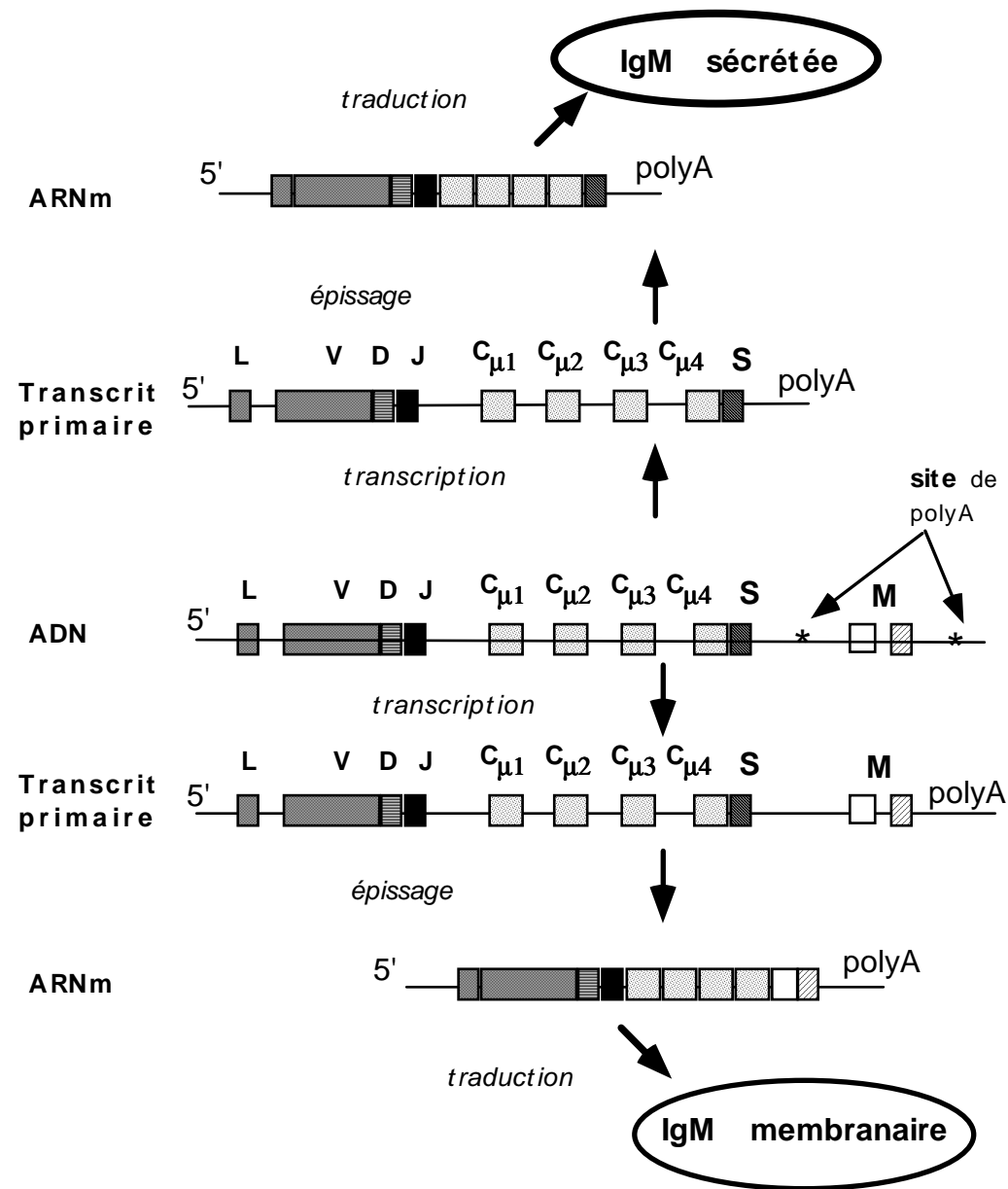
Epissage alternatif permettant l'expression des IgD



BCR: Récepteur des lymphocytes B



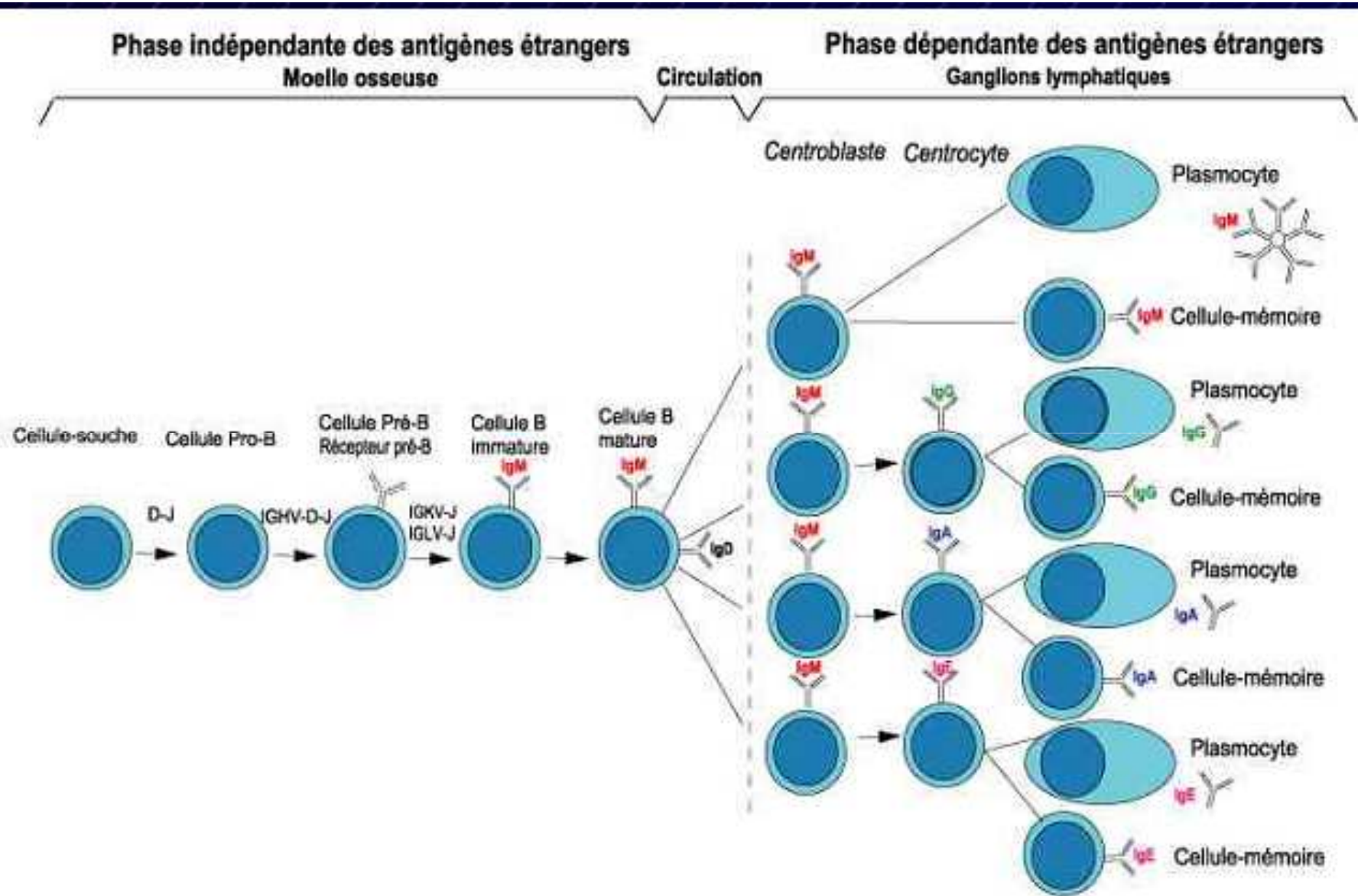
Synthèse des formes membranaires et sécrétées des Ig



Origine de la diversité des Anticorps

Principaux mécanismes qui permettent de générer la diversité des Anticorps chez les mammifères

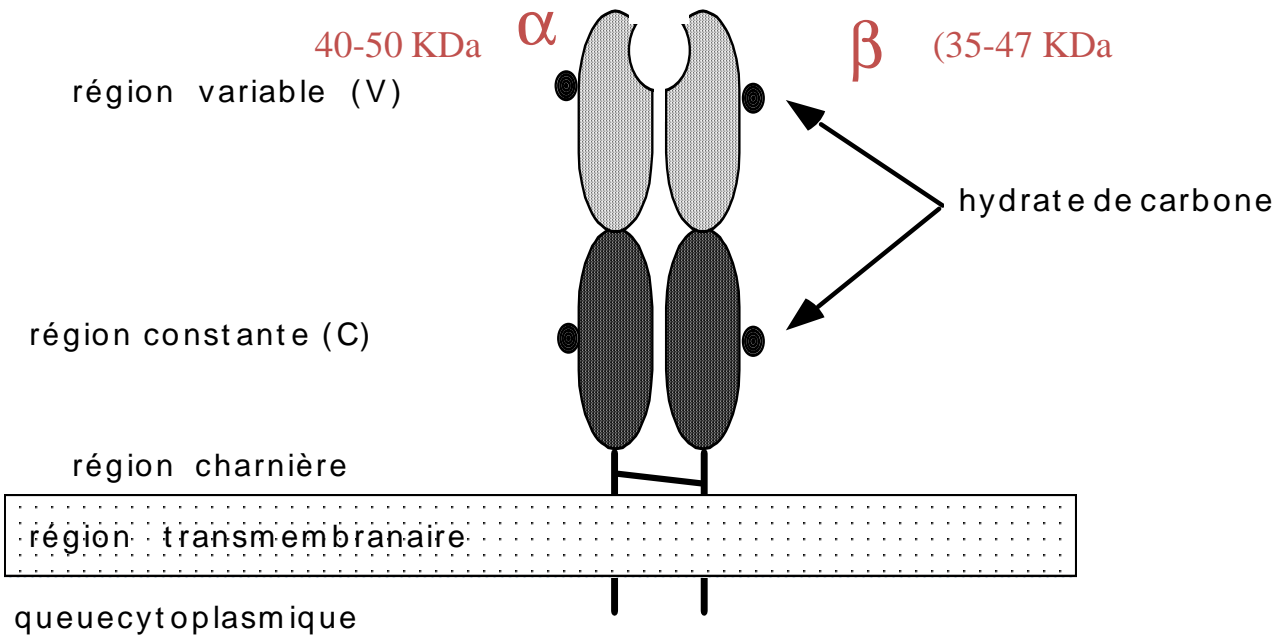
- Des gènes Variables en très grand nombre
- Des recombinaisons somatiques entre différents segments génétiques (V, J, D) permettant de former une région Variable
- Des mutations somatiques
- Association 'chaînes lourdes/chaînes légères'



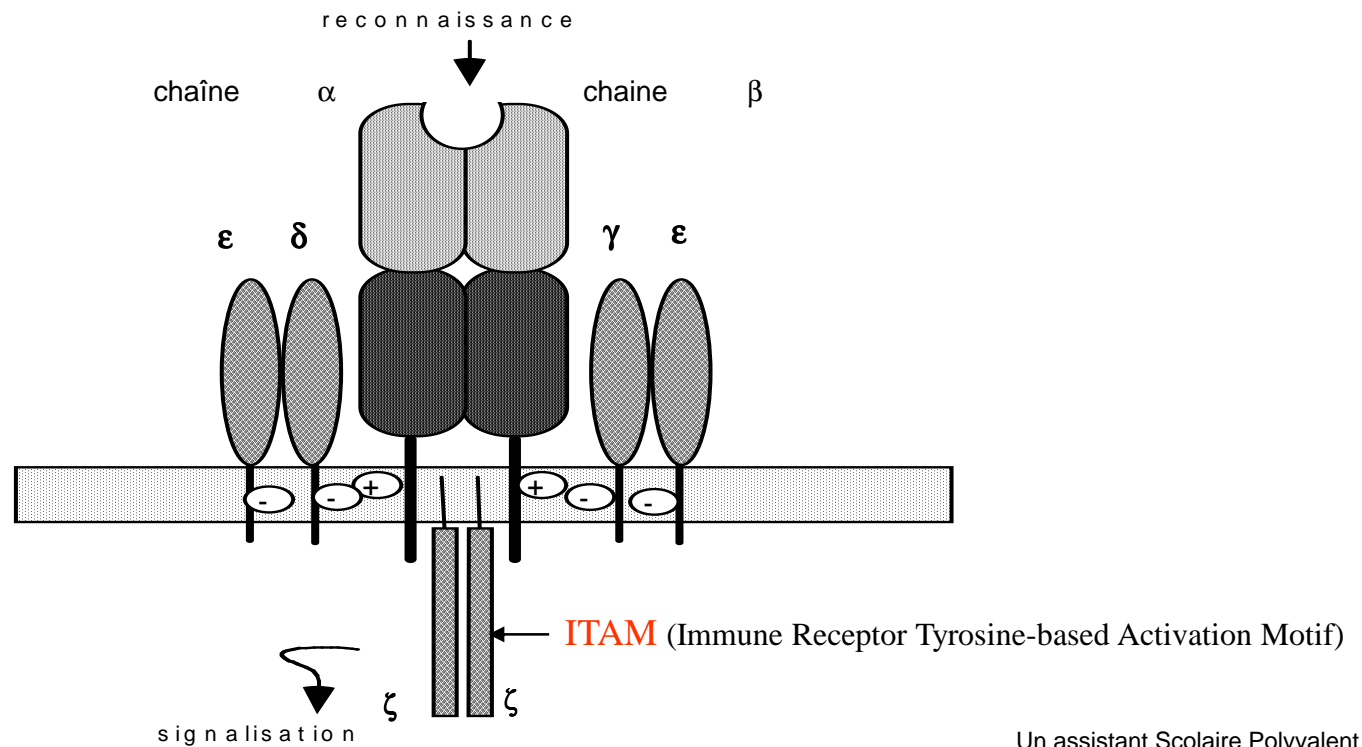
Le récepteur des cellules T (TCR)

Structure schématique du complexe TCR

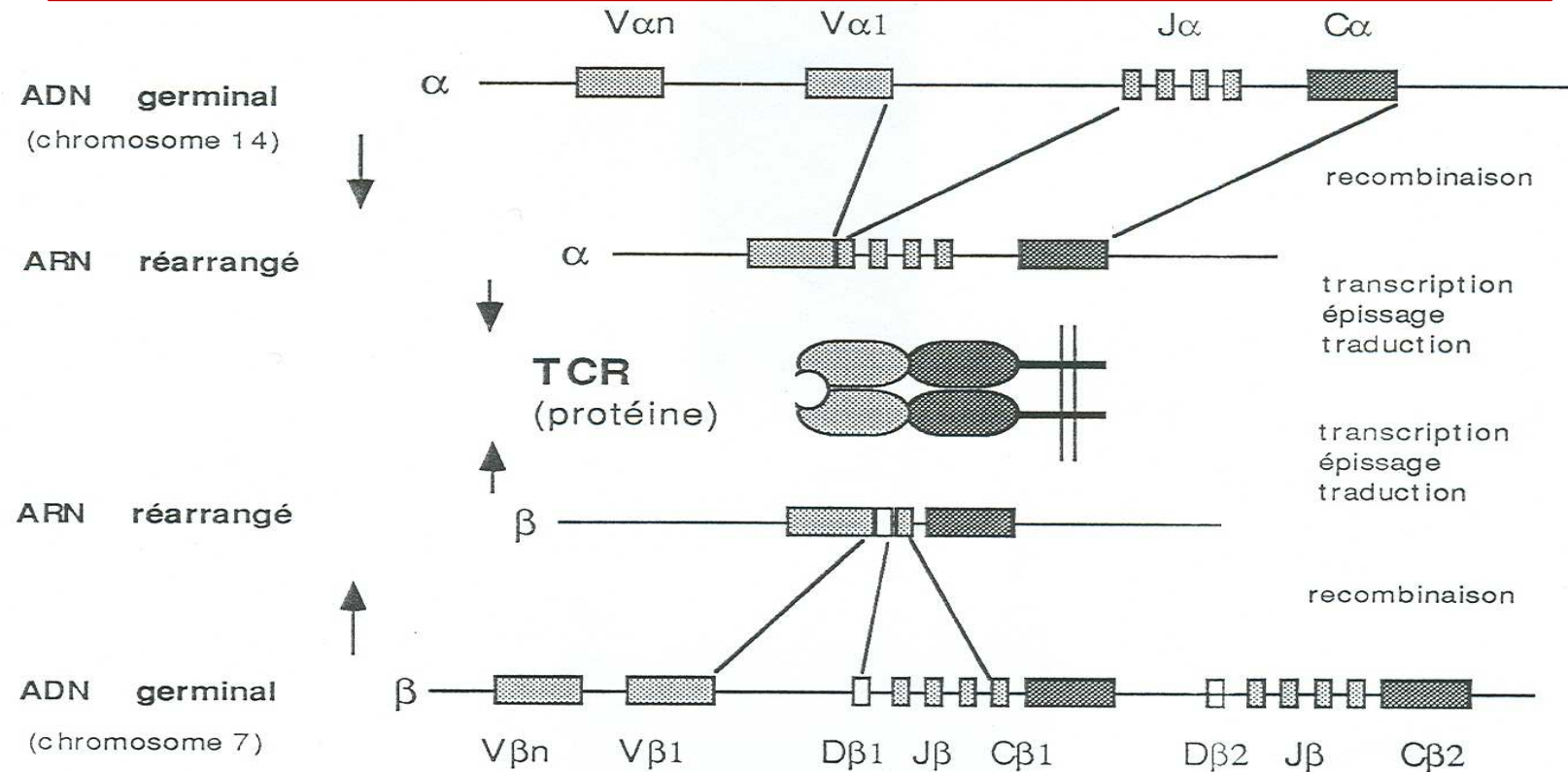
TCR $\alpha\beta$



TCR-CD3



Réarrangement et expression des gènes des chaînes α et β du TCR



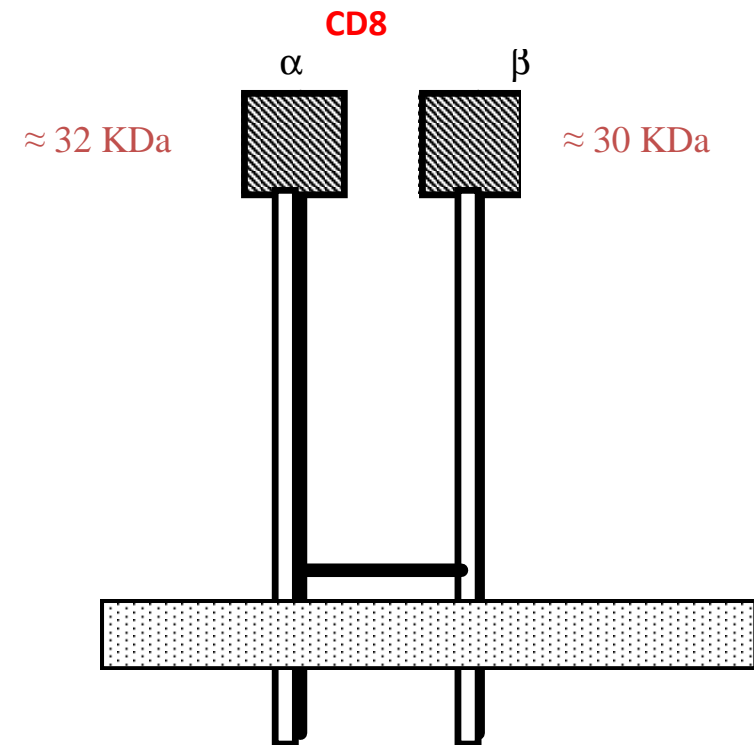
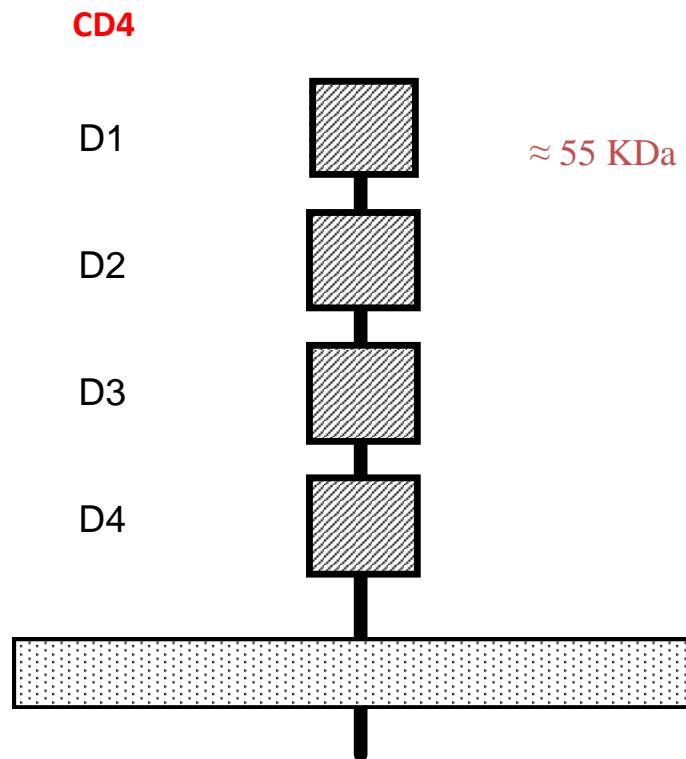
Nombre de segments de gènes des TCR et origines de leur diversité

Locus	TCRA	TCRB	TCRG	TCRD
localisation chromoso.	14q11	7q35	7p15	14q11
Chaînes polypeptidiques	α	β	γ	δ
nbre de gènes V	70	50	12	5
nbre de segments J	60	13	5	3
nbre de segments D	0	2	0	3
diversité N	++	++	++	++
mutations	-	-	-	-

TCR $\alpha\beta$

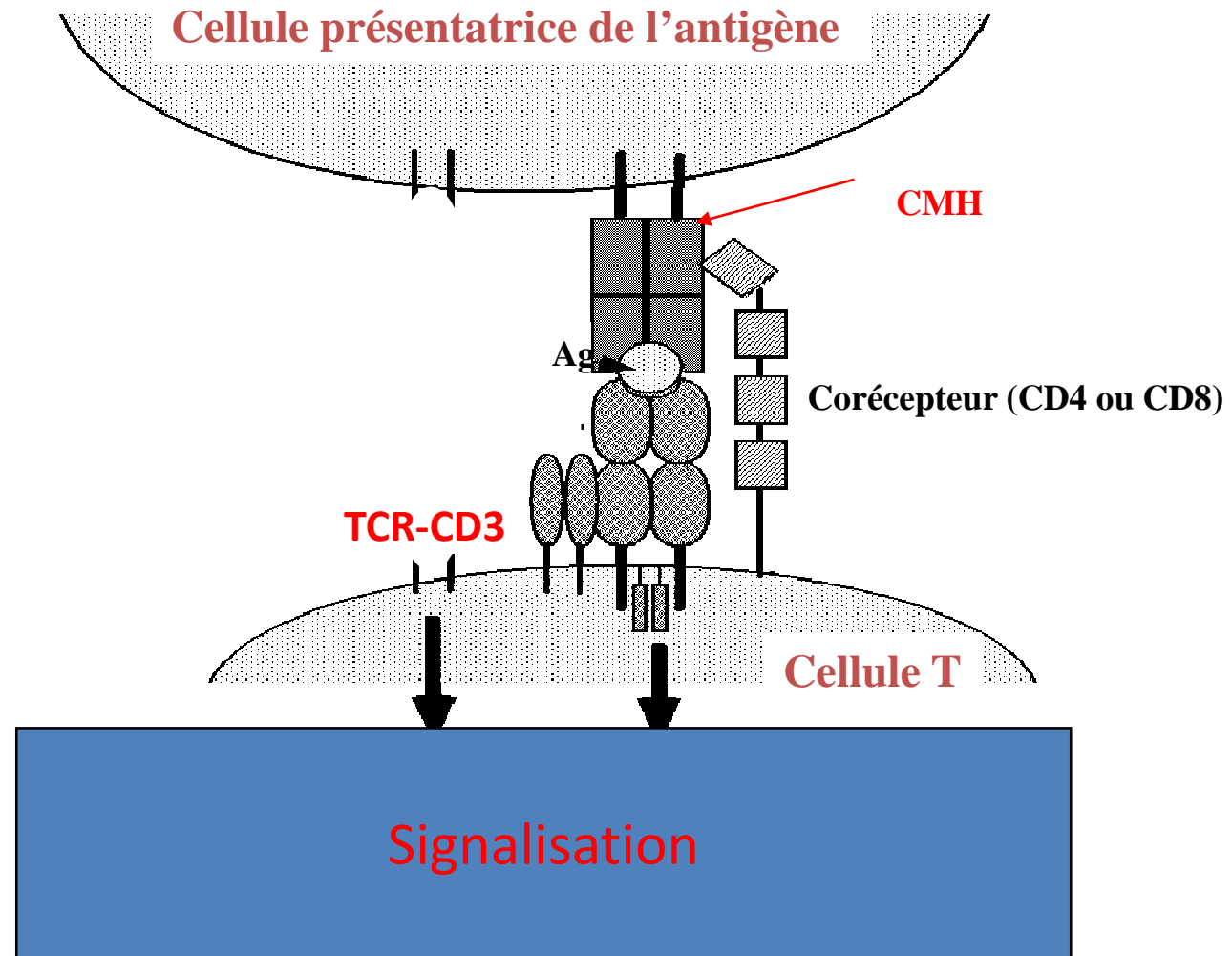
TCR $\gamma\delta$

Les co-récepteurs des lymphocytes T



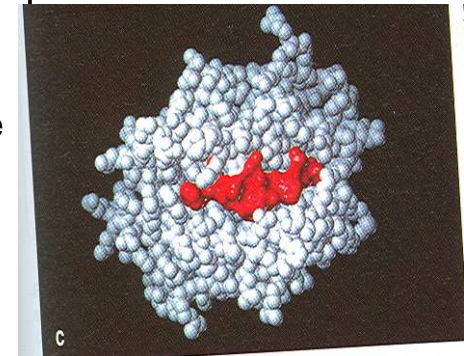
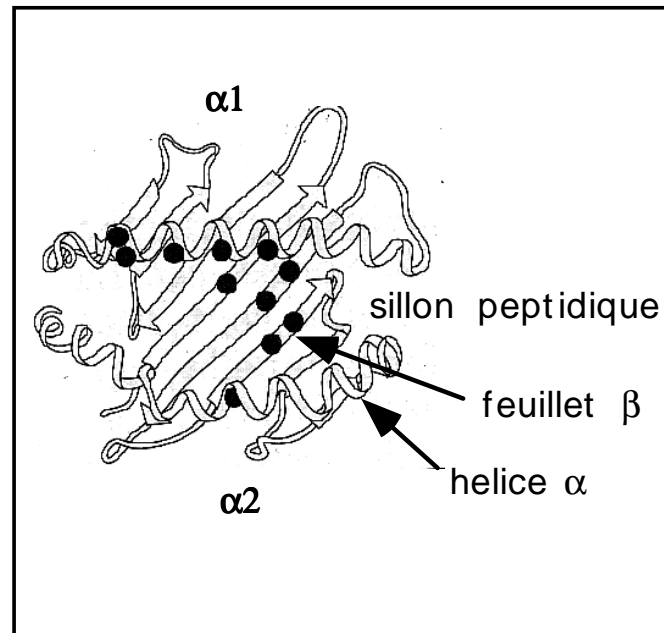
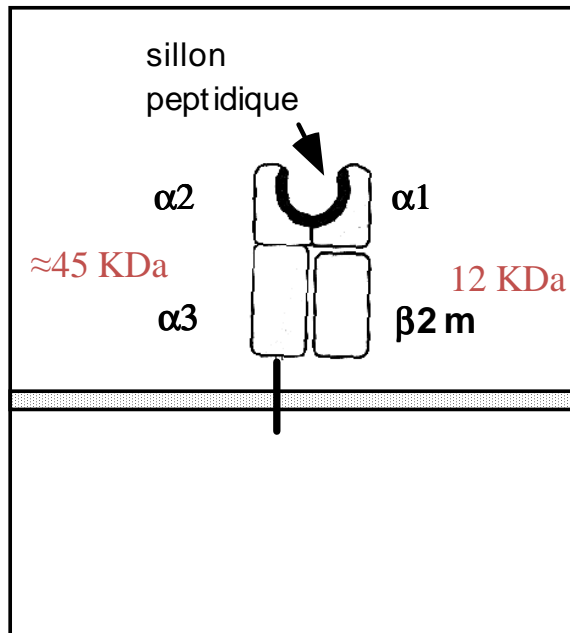
Reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T

Rôle des molécules du CMH

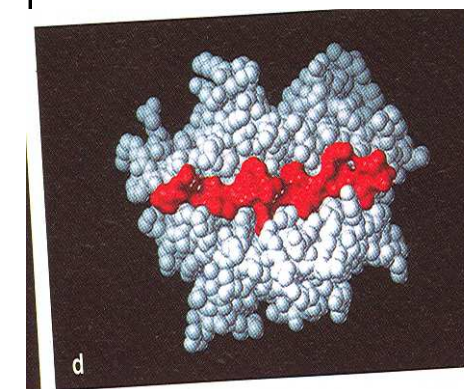
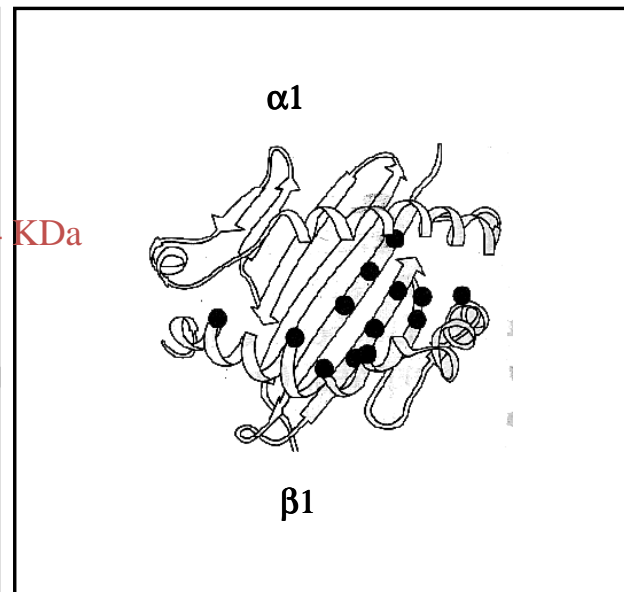
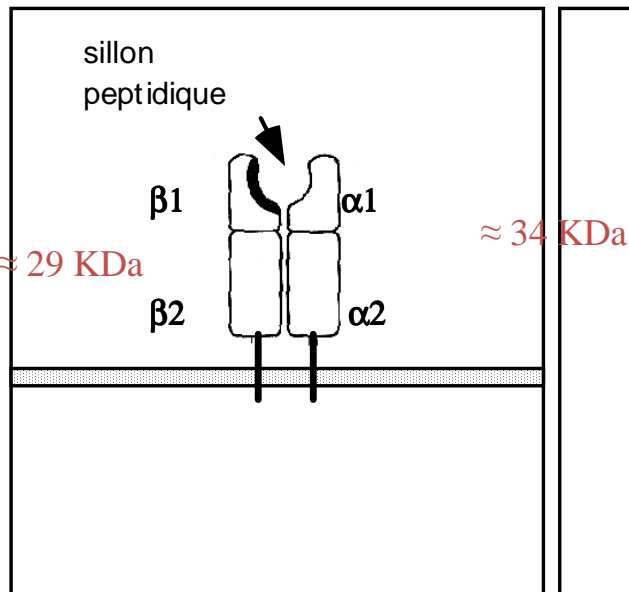


STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH

CMH I

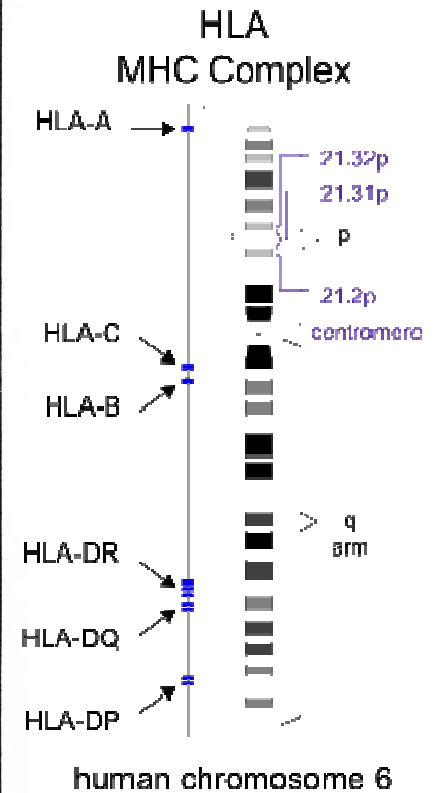
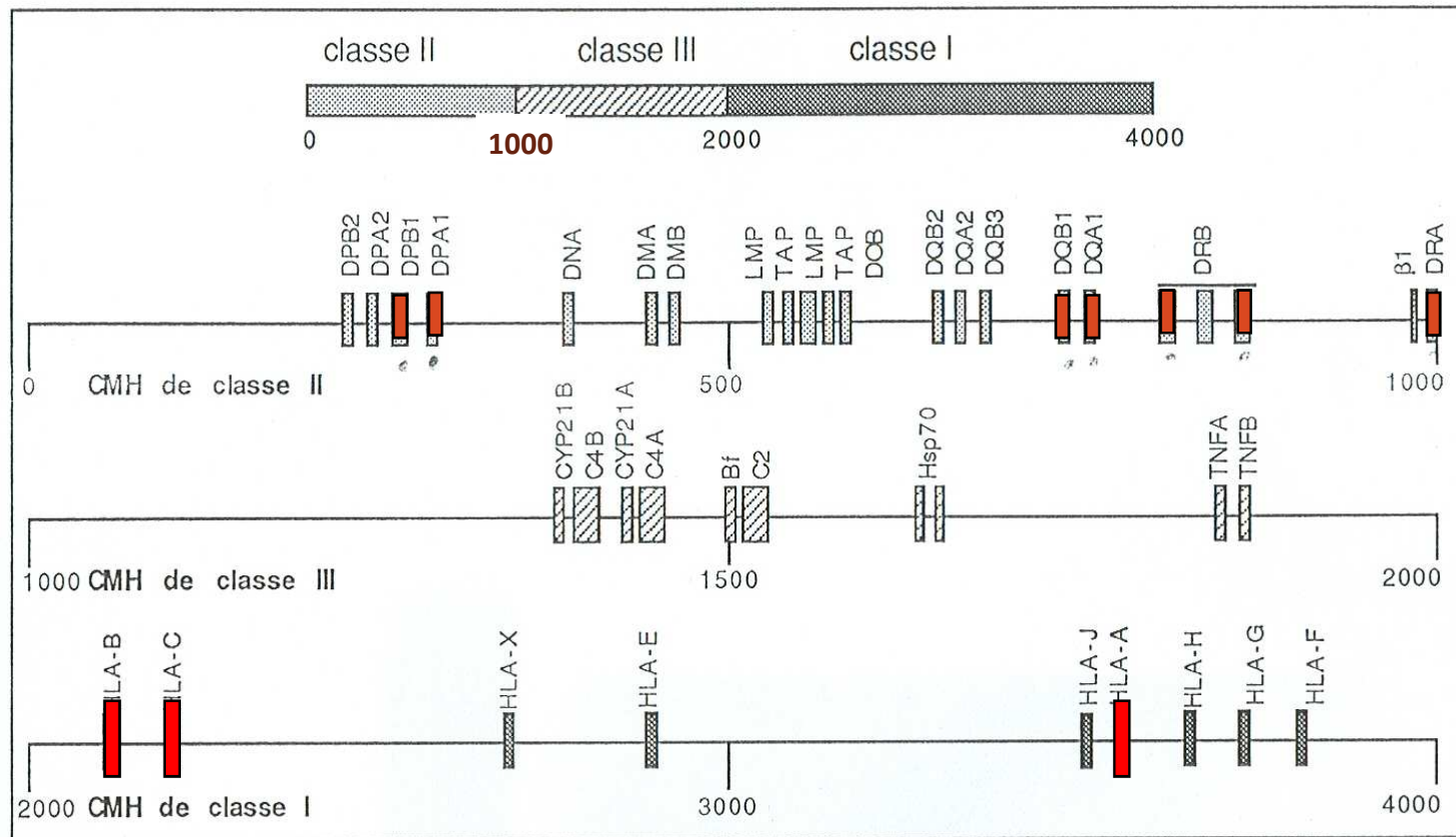


CMH II



Organisation génétique et Polymorphisme

Organisation génique du CMH humain



Polymorphisme du CMH

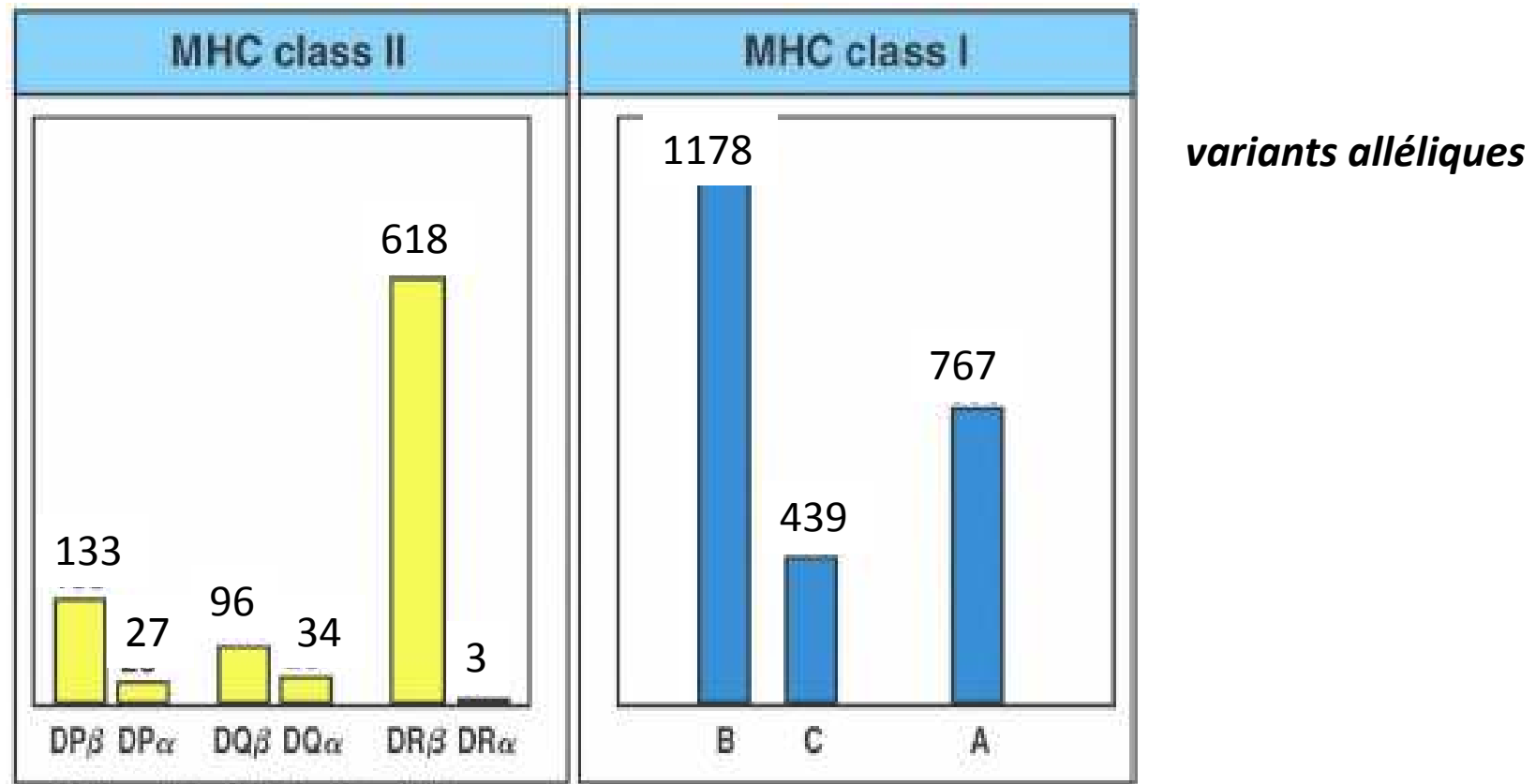
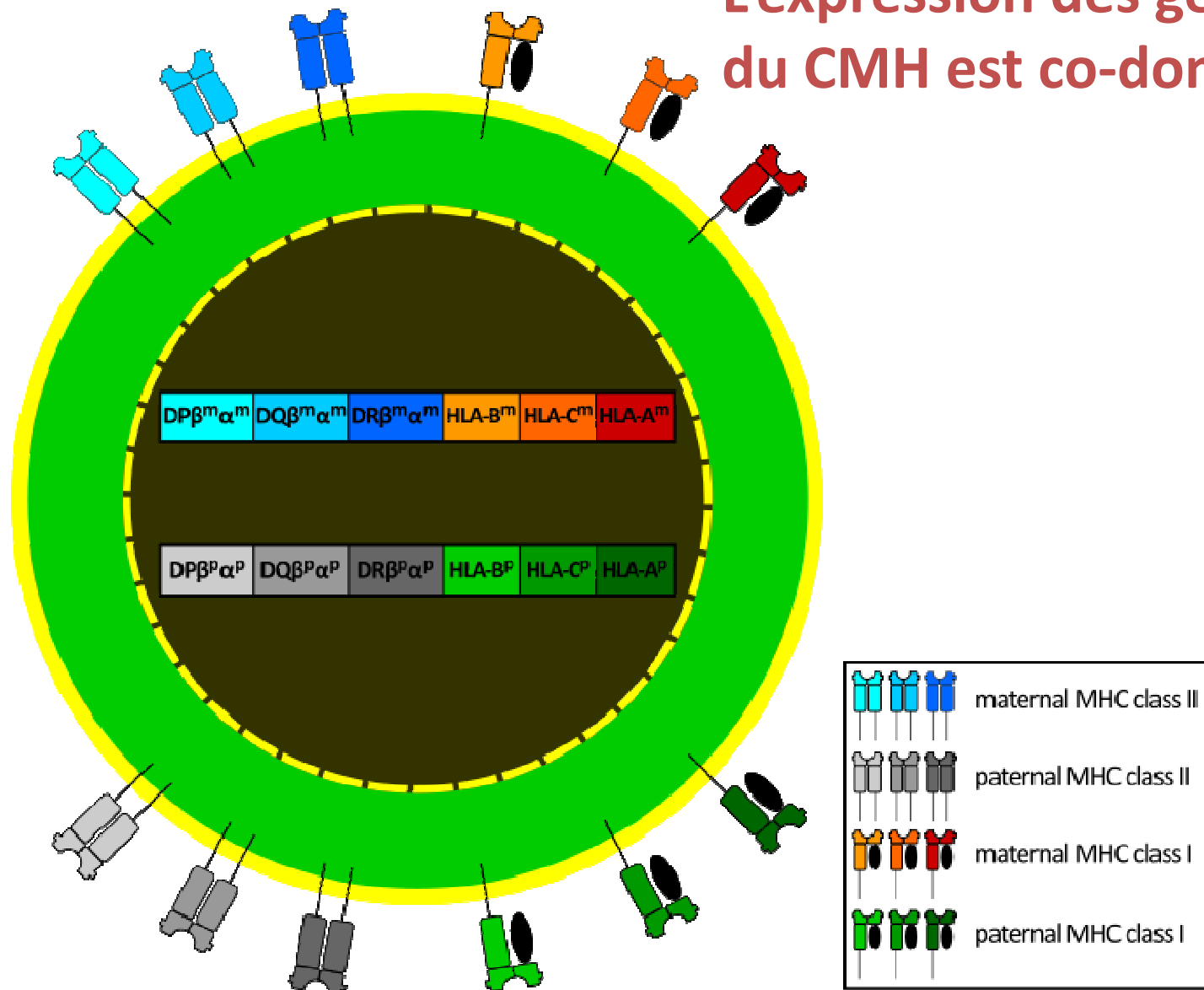


Figure 5-13 Immunobiology, 4/e, (© Garland Science 2005)

Les gènes du CMH sont les plus polymorphiques de tout le génome

L'expression des gènes du CMH est co-dominante



Expression tissulaire des molécules du CMH-I et CMH-II

Tissu	CMH-I	CMH-II
Tissus lymphoïdes		
cellules T	+++	- *
cellules B	+++	+++
macrophages	+++	++
autres CPA (cell. langerhans, CD..)	+++	+++
cellules épithéliales du thymus	+	+++
Autres cellules		
neutrophiles	+++	-
hepatocytes	+	-
rein	+	-
cerveau	+	- #
globules rouges	-	-

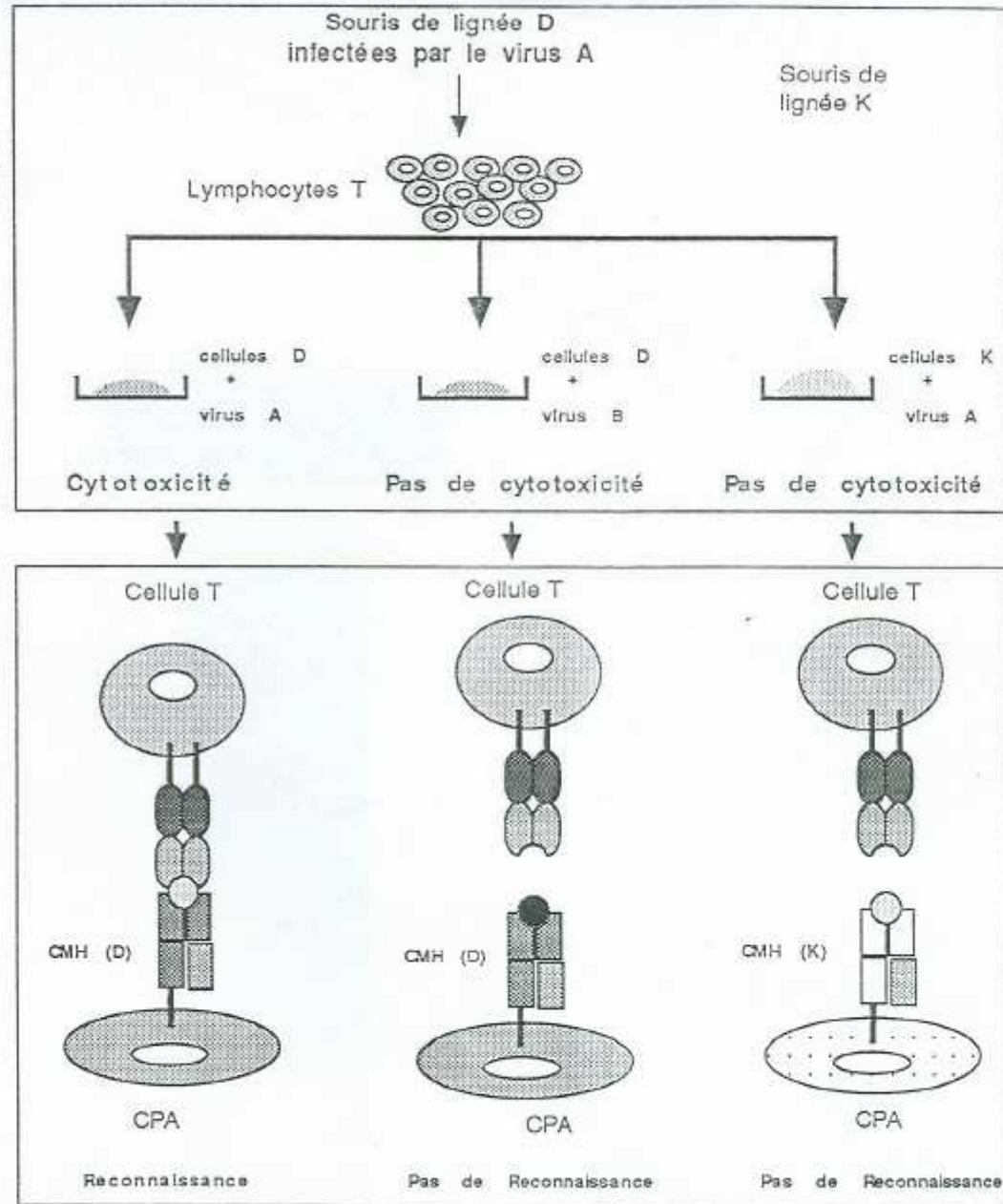
* les T activées chez l'homme expriment du CMH-II.

la plupart des types cellulaires n'expriment pas du CMH-II sauf la microglie

Restriction au CMH

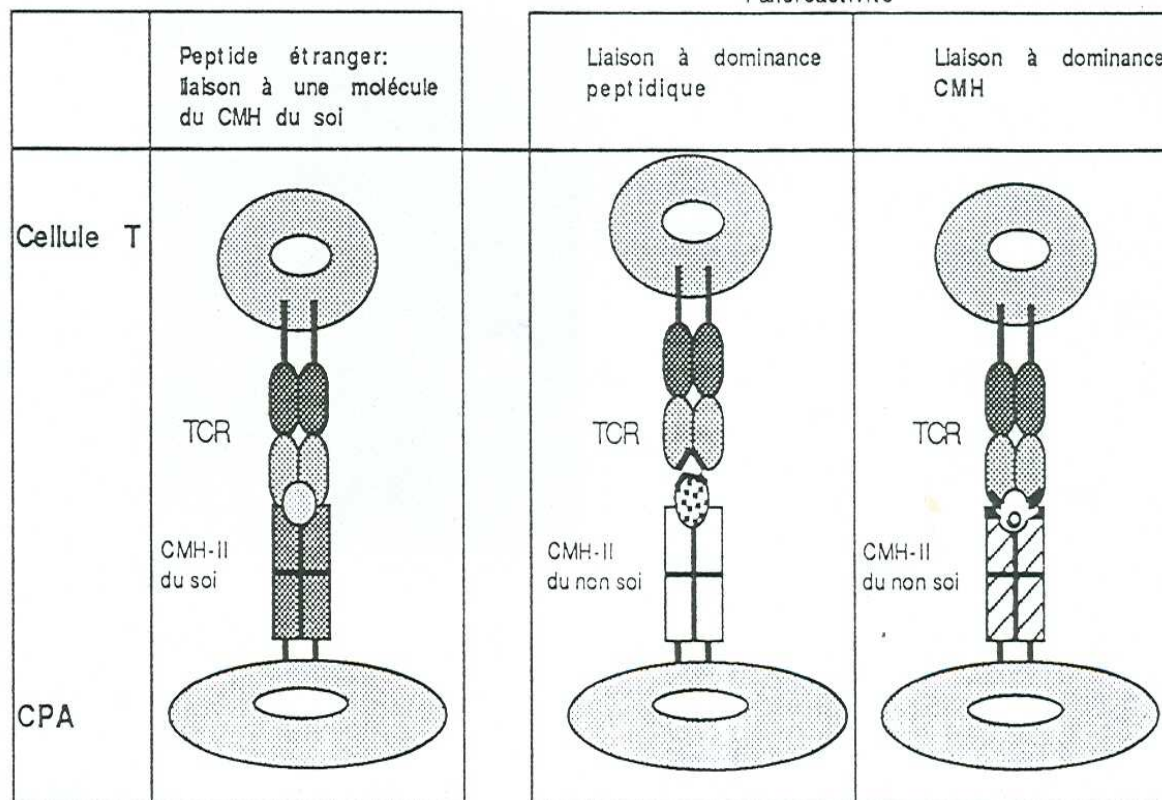
Expérience démontrant l'existence d'une restriction au CMH du "soi" dans la reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T

Interprétation

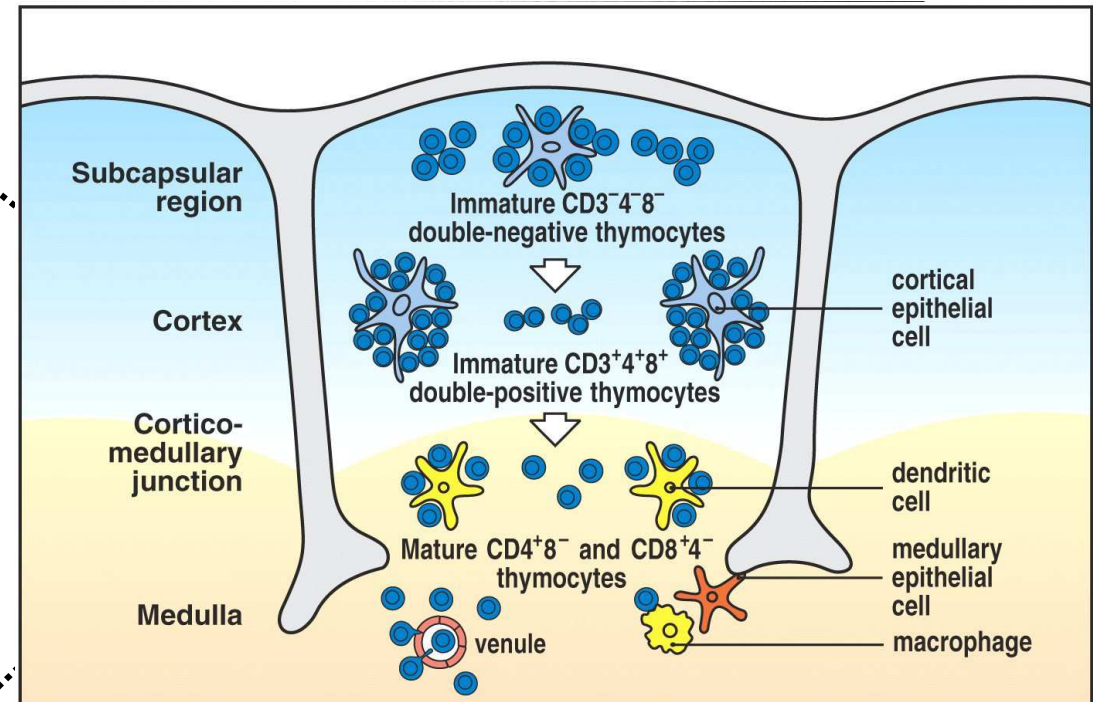
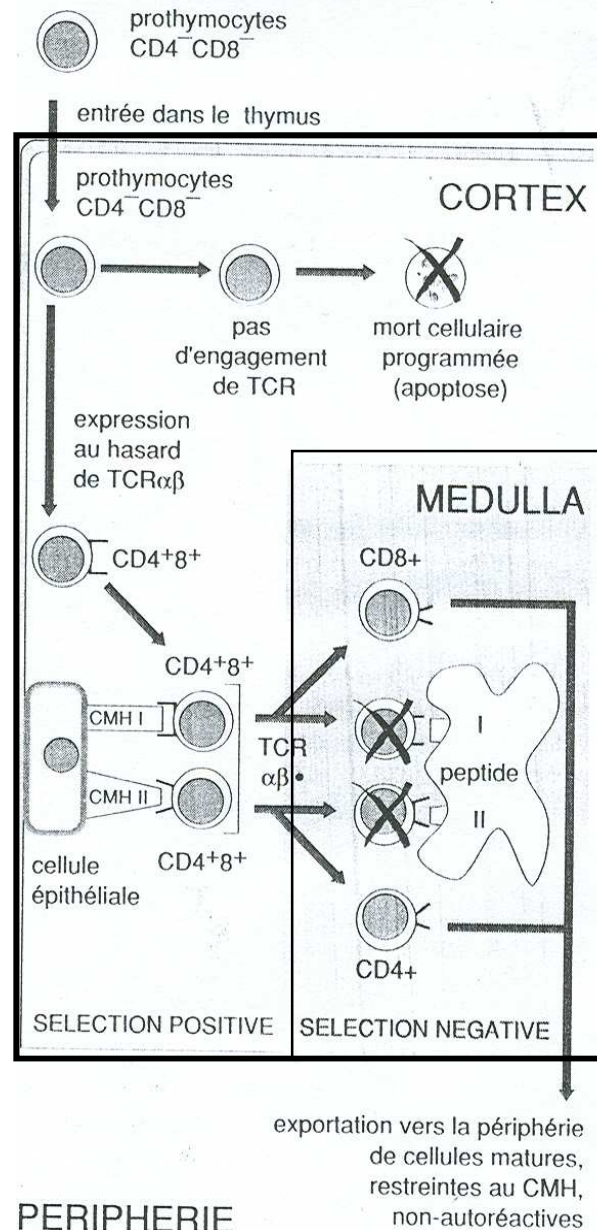


Alloréactivité

Deux modes de reconnaissance croisée pouvant expliquer l'alloréactivité



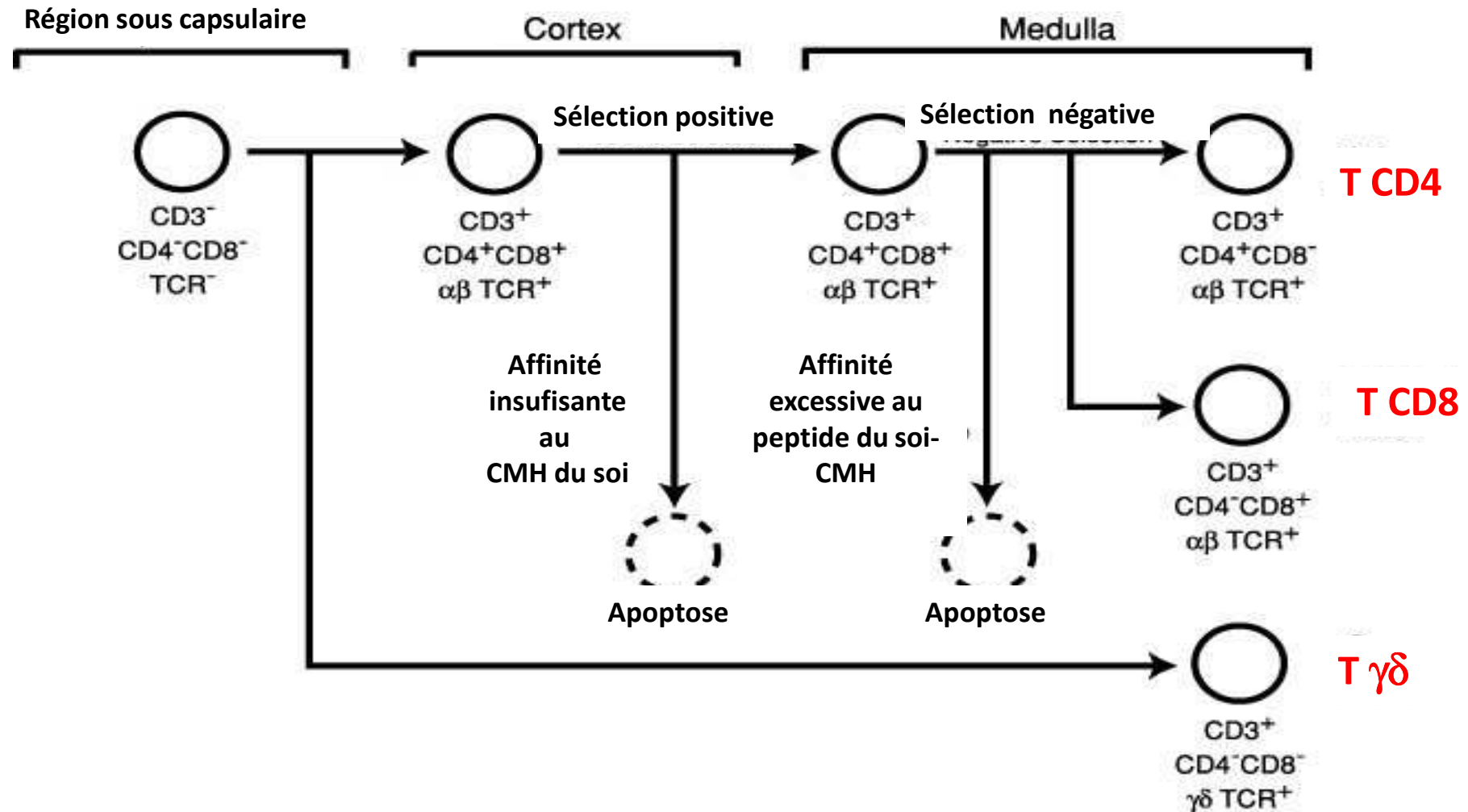
Développement et sélection des lymphocytes T dans le thymus



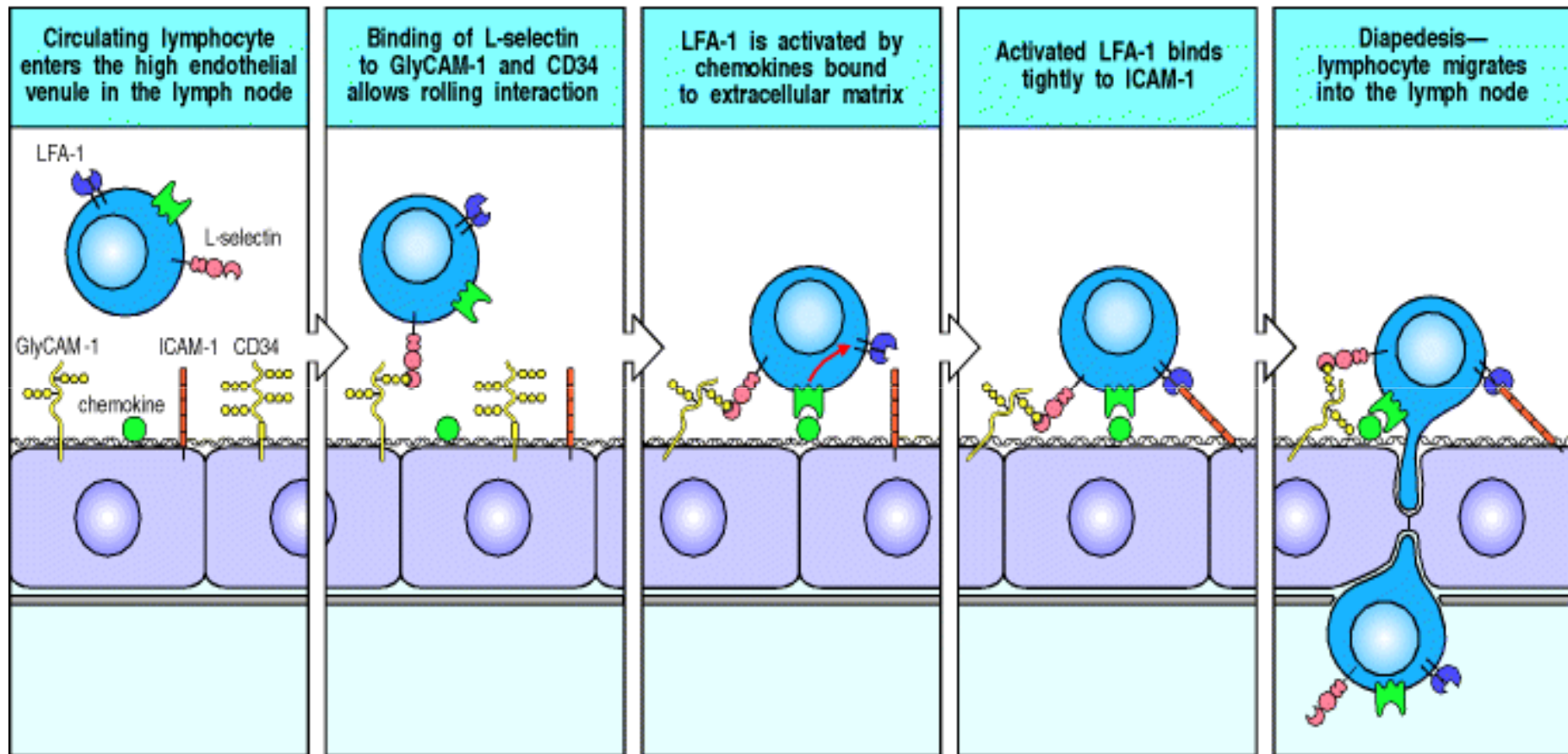
Différenciation intra-thymique

- Réarrangement des gènes du TCR
- Expression du TCR associé à CD3
- Multiplication des thymocytes et sélection

Développement et sélection des lymphocytes T dans le thymus (bis)



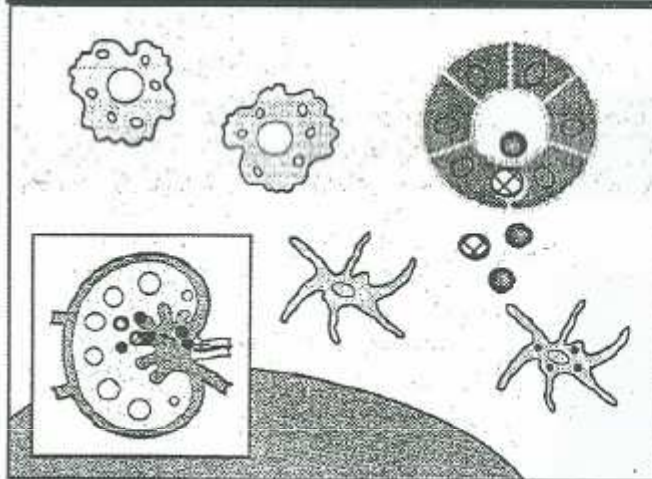
Passage des lymphocytes à travers les veinules post capillaires



Interaction des cellules T naïves avec l'Ag dans les organes lymphoïdes périphériques

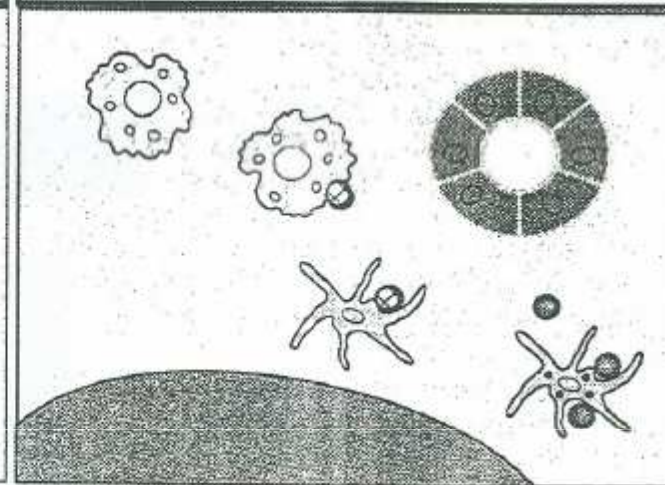
1

Les cellules T entrent dans le ganglion lymphatique à travers l'épithélium cubique des veinules dans le cortex



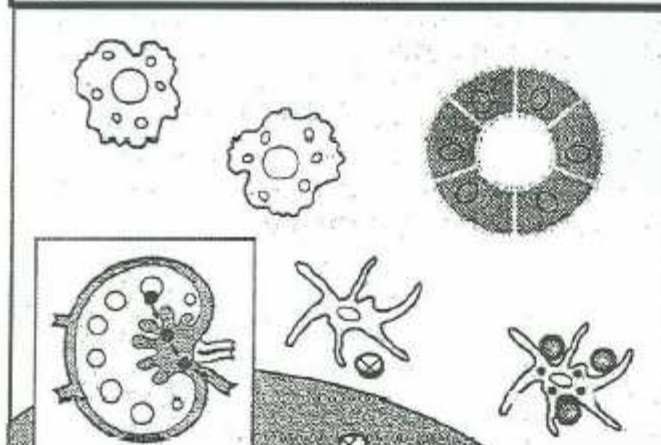
2

Les cellules T criblent l'antigène présenté par les macrophages et les cellules dendritiques



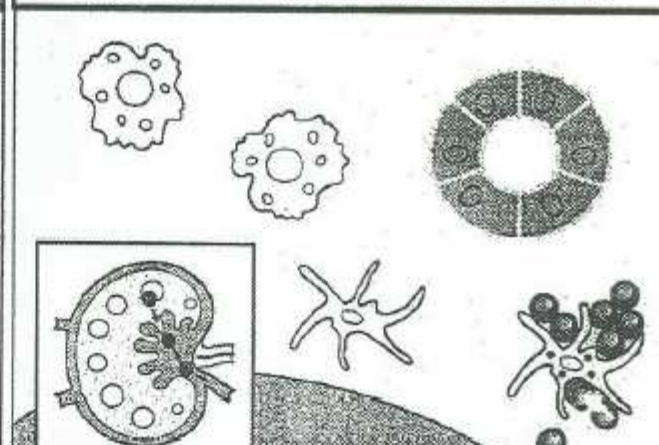
3

Les cellules T qui ne rencontrent pas d'Ag spécifique quittent le ganglion par les vaisseaux lymphatiques efférents

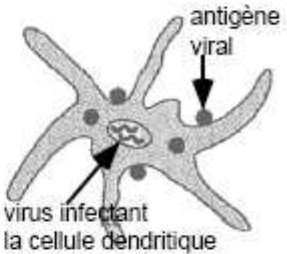
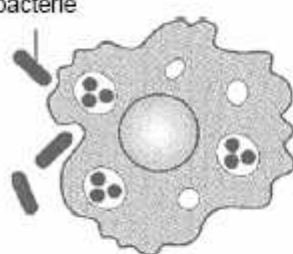
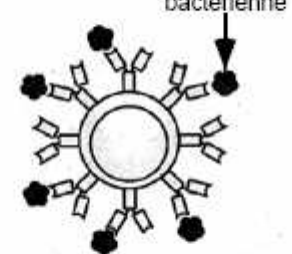
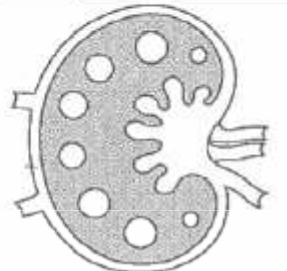
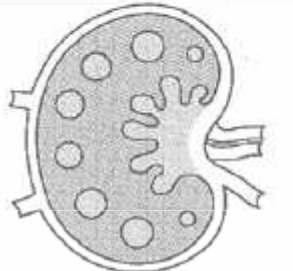
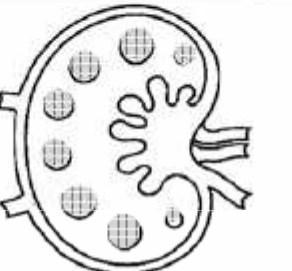


4

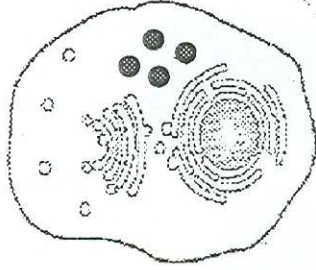

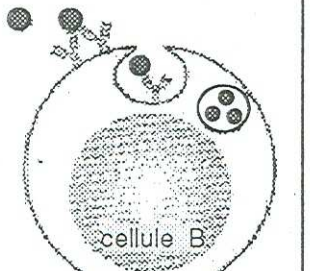
Les cellules T qui rencontrent l'Ag prolifèrent et commencent à se différencier en cellules effectrices



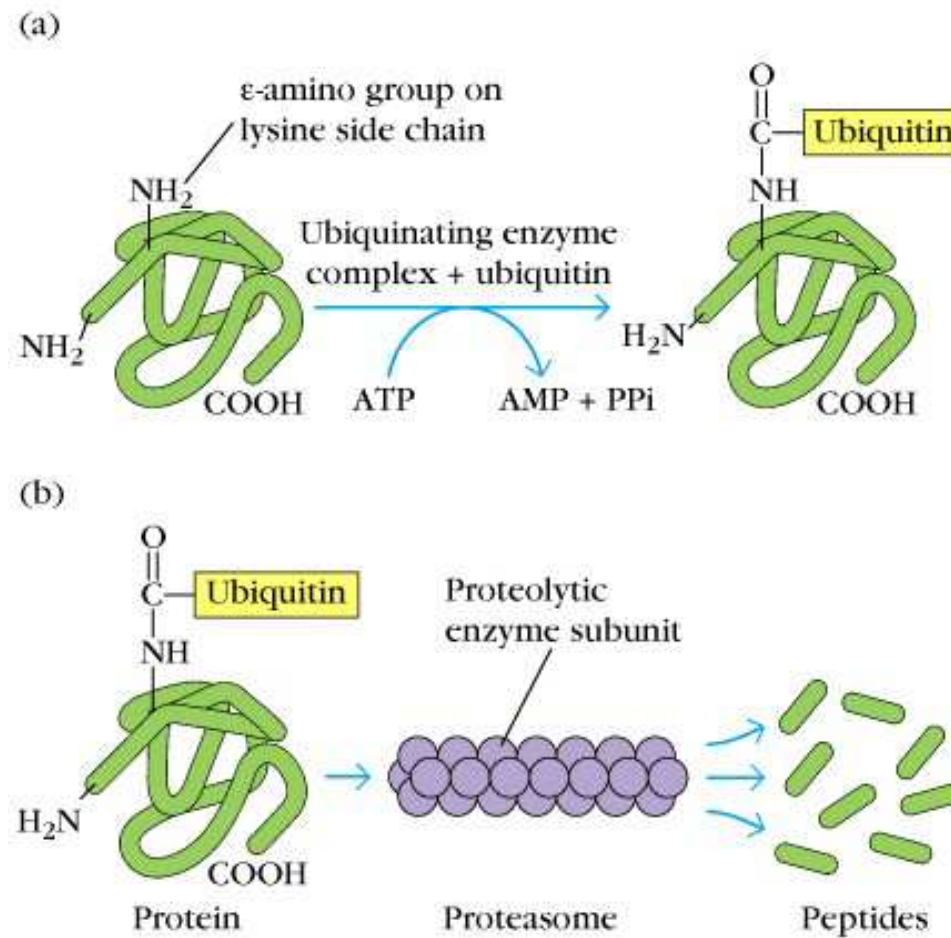
Les cellules présentatrices de l'Ag

Propriétés/ distribution	CPA	Cellules dendritiques (cellules réticulées interdigitées)	Macrophages	Cellules B
Principales cellules présentatrices de l'Ag				
Distribution dans les ganglions lymphatiques				
Localisation principale		Tissu lymphoïde Tissu conjonctif Epithéliums	Tissu lymphoïde Tissu conjonctif Cavités corporelles	Tissu lymphoïde Sang périphérique
Capture de l'Ag		Phagocytose par des CD tissulaires +++ Infection virale +++	Phagocytose +++	Récepteur spécifique de l'Ag (Ig) ++++
Expression du CMH		Constitutive ++++	Inductible par des bactéries et cytokines + à +++	Constitutive, augmentation après activation +++ à ++++
Principaux Ag présentés		Virus	Bactéries extracellulaires et vésiculaires	Toxines Virus Bactéries
Signal co-stimulateur		Constitutive ++++	Inductible - à +++	Inductible - à +++

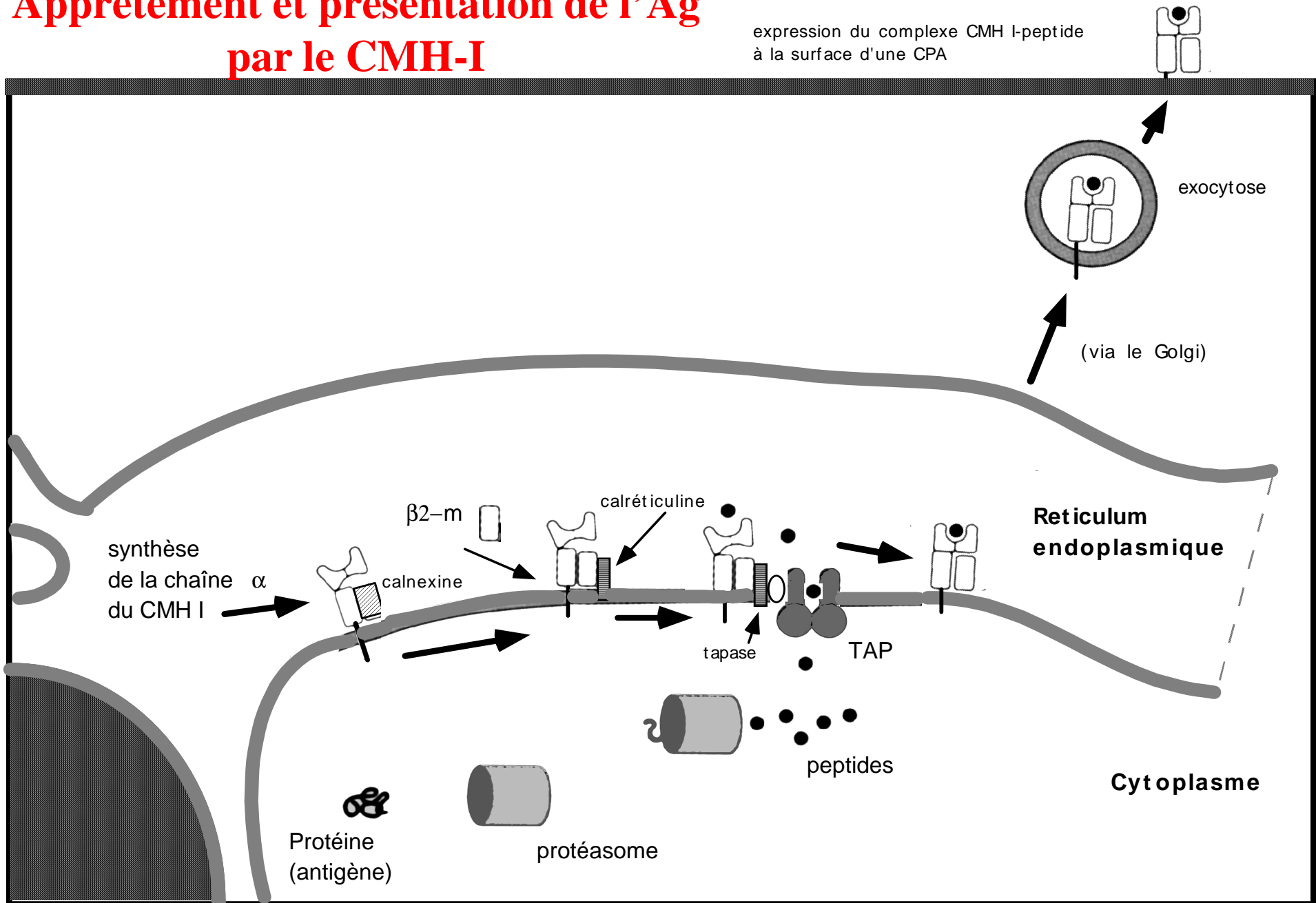
Localisation des antigènes dans les compartiments cellulaires, leurs apprêtement et présentation aux lymphocytes T

Pathogènes	Pathogènes cytosoliques	Pathogènes intra-vésiculaires	Pathogènes extra-cellulaires et toxines
Localisation des Ag dans différents compartiments cellulaire		 macrophage	 cellule B
Dégradation dans	cytoplasme	vésicules acidifiées	vésicules acidifiées
Peptides liés à	CMH-I	CMH-II	CMH-II
Présenté à	lymphocytes T CD8	lymphocytes T CD4	lymphocytes T CD4
Effet sur la cellule présentatrice	mort cellulaire	activation pour tuer les bactéries et parasites intracellulaires	activation des B pour sécréter des Ig afin d'éliminer les bactéries et toxines extracellulaires

Ubiquitine et protéasome

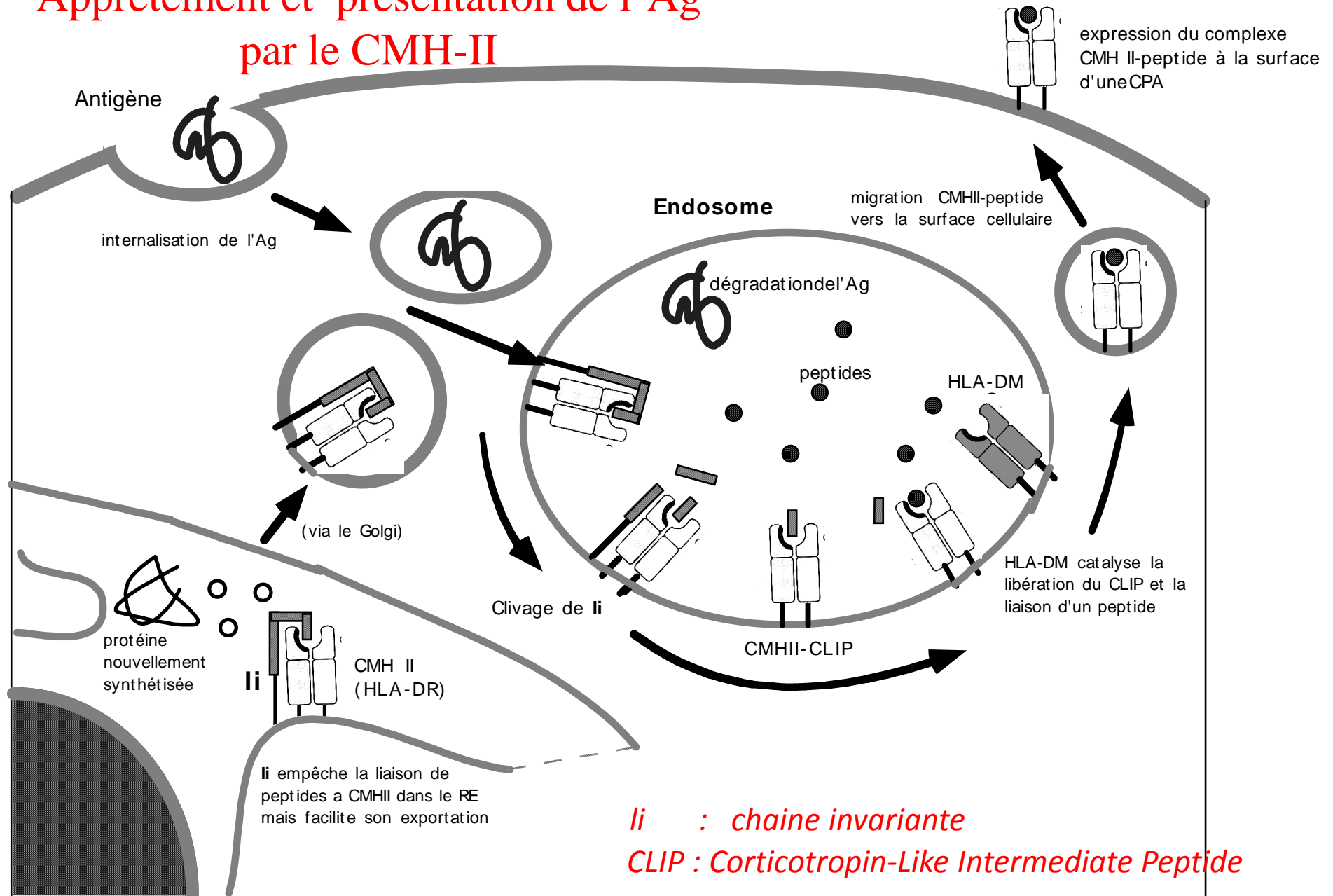


Apprêtement et présentation de l'Ag par le CMH-I

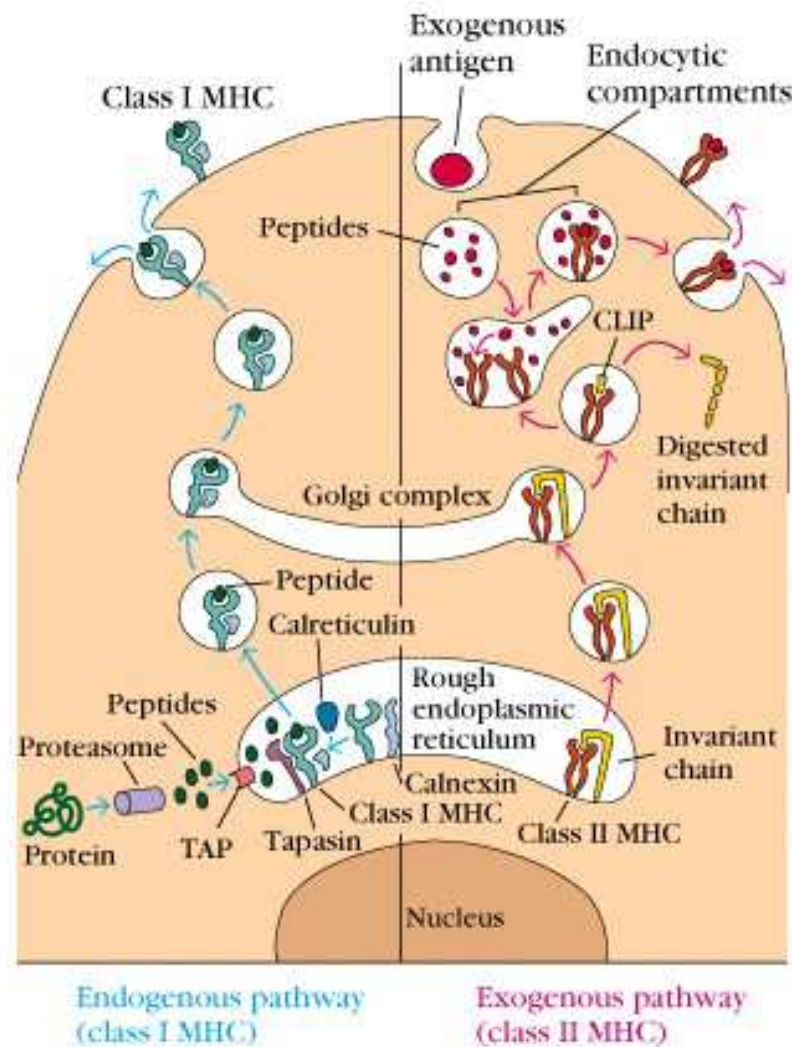


(TAP)Transporter associated with antigen presenting

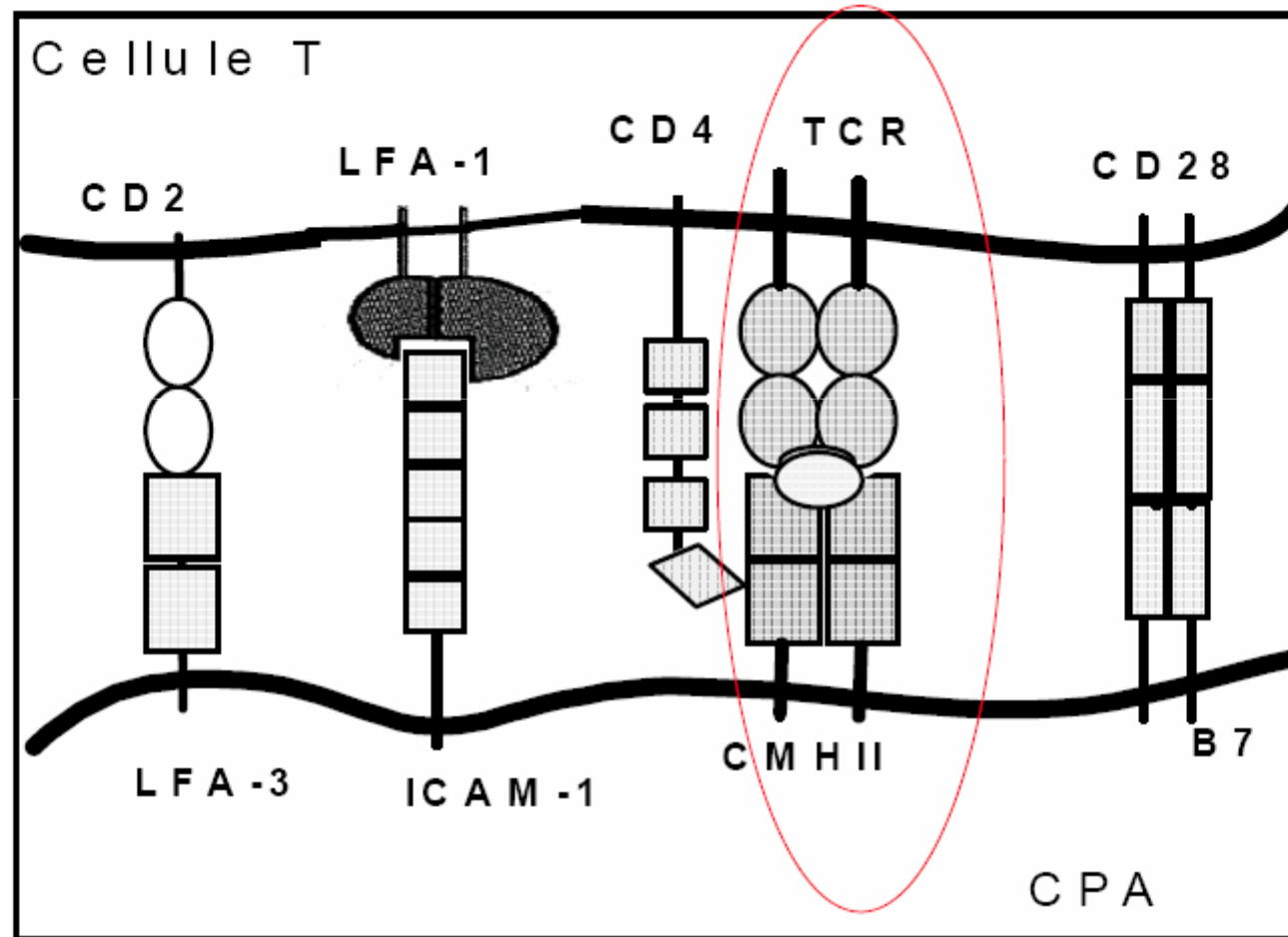
Apprêtement et présentation de l'Ag par le CMH-II



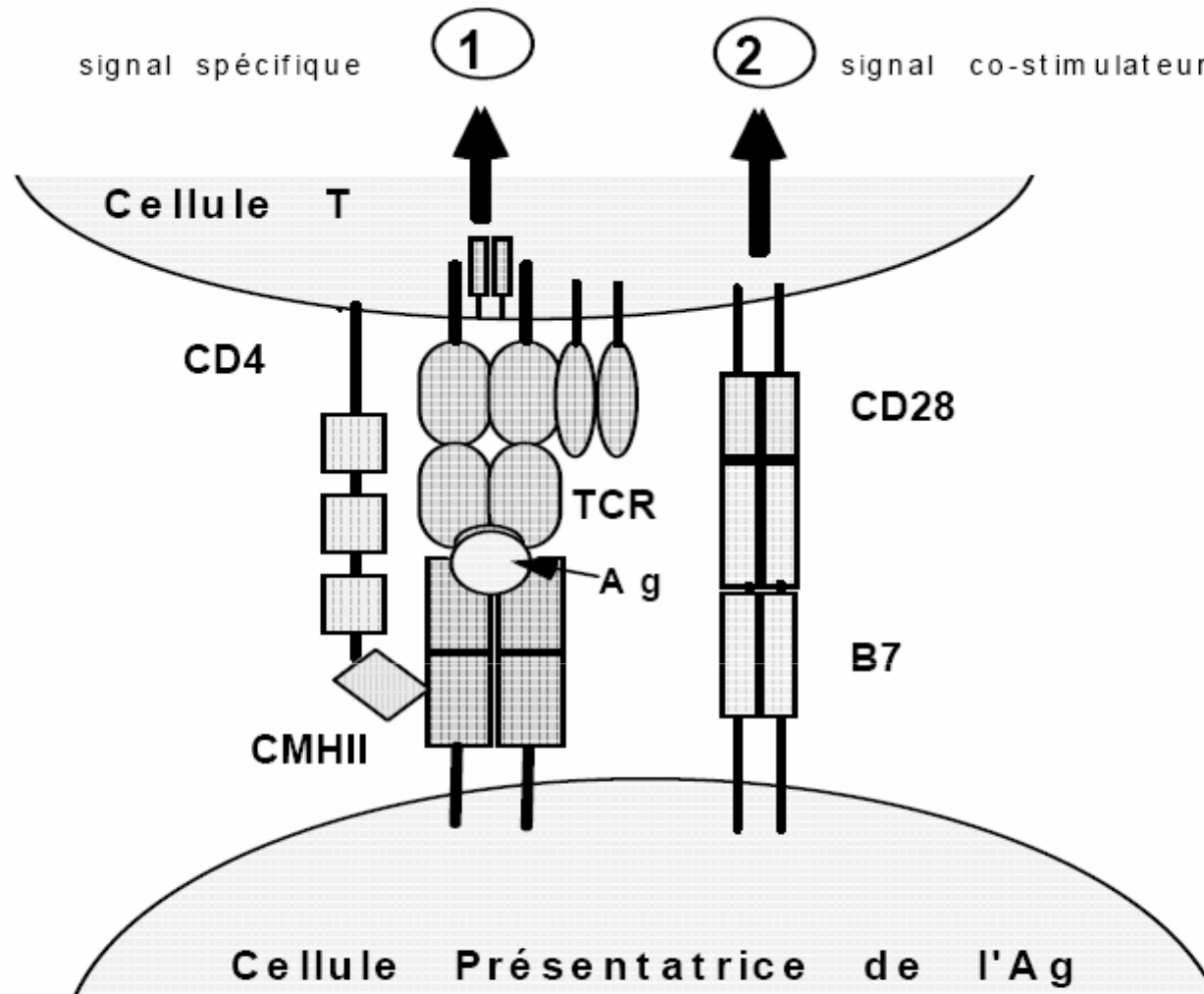
Comparaison des deux voies



Principales molécules impliquées lors la présentation de l'Ag



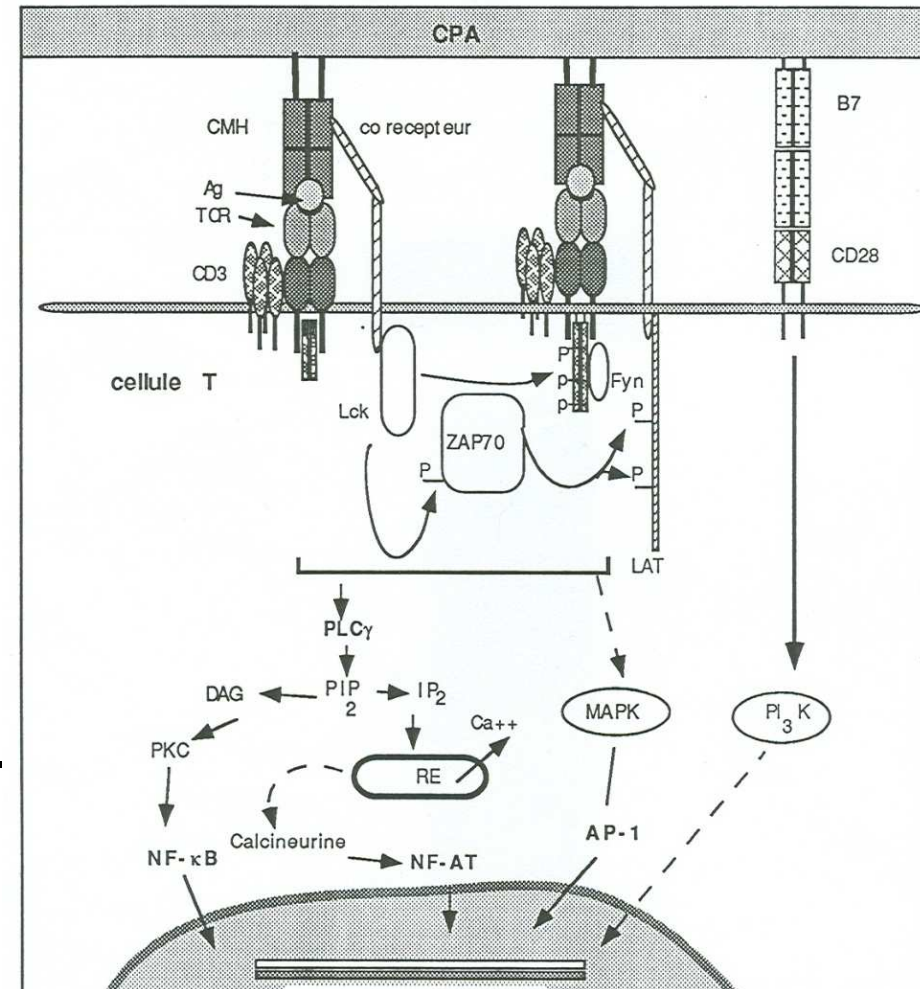
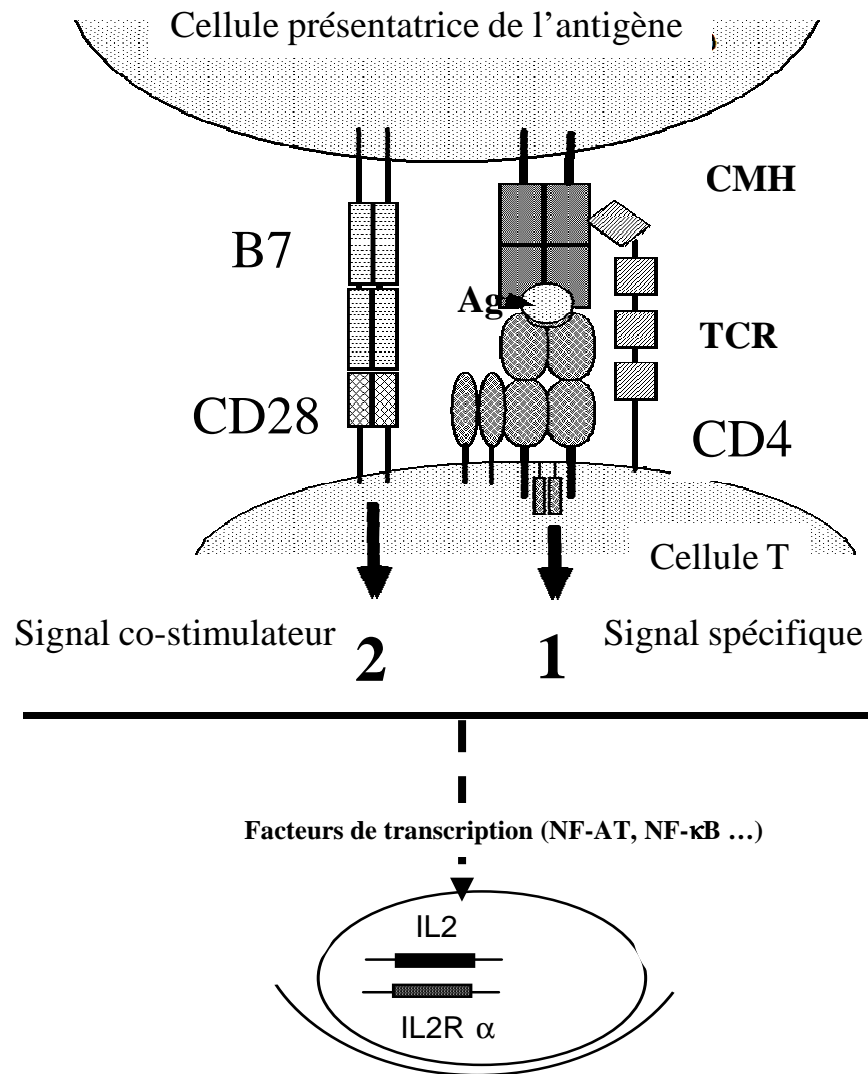
LFA : Lymphocyte Function associated Antigen
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule



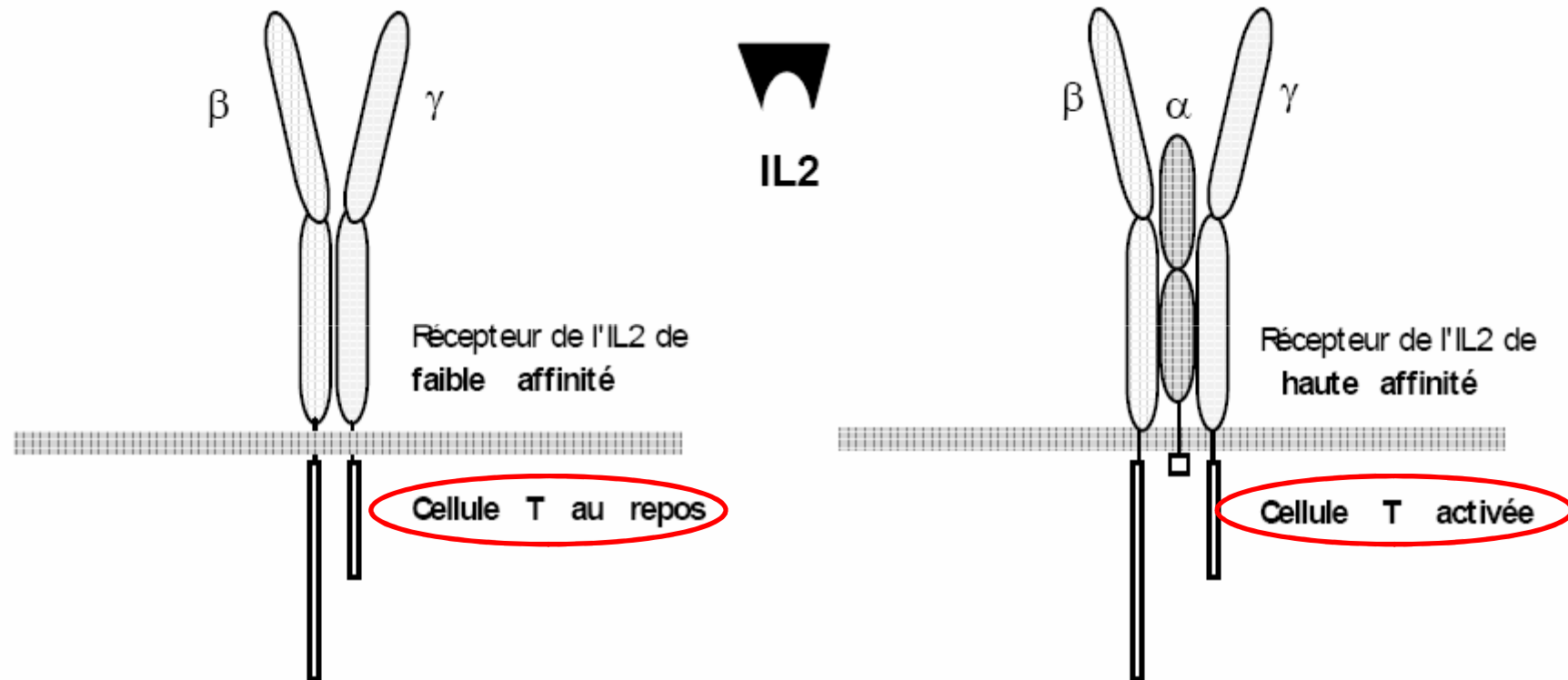
Activation et différenciation des lymphocytes T

Activation des lymphocytes T par l'antigène

Activation lymphocytaire: signalisation intracellulaire via le TCR

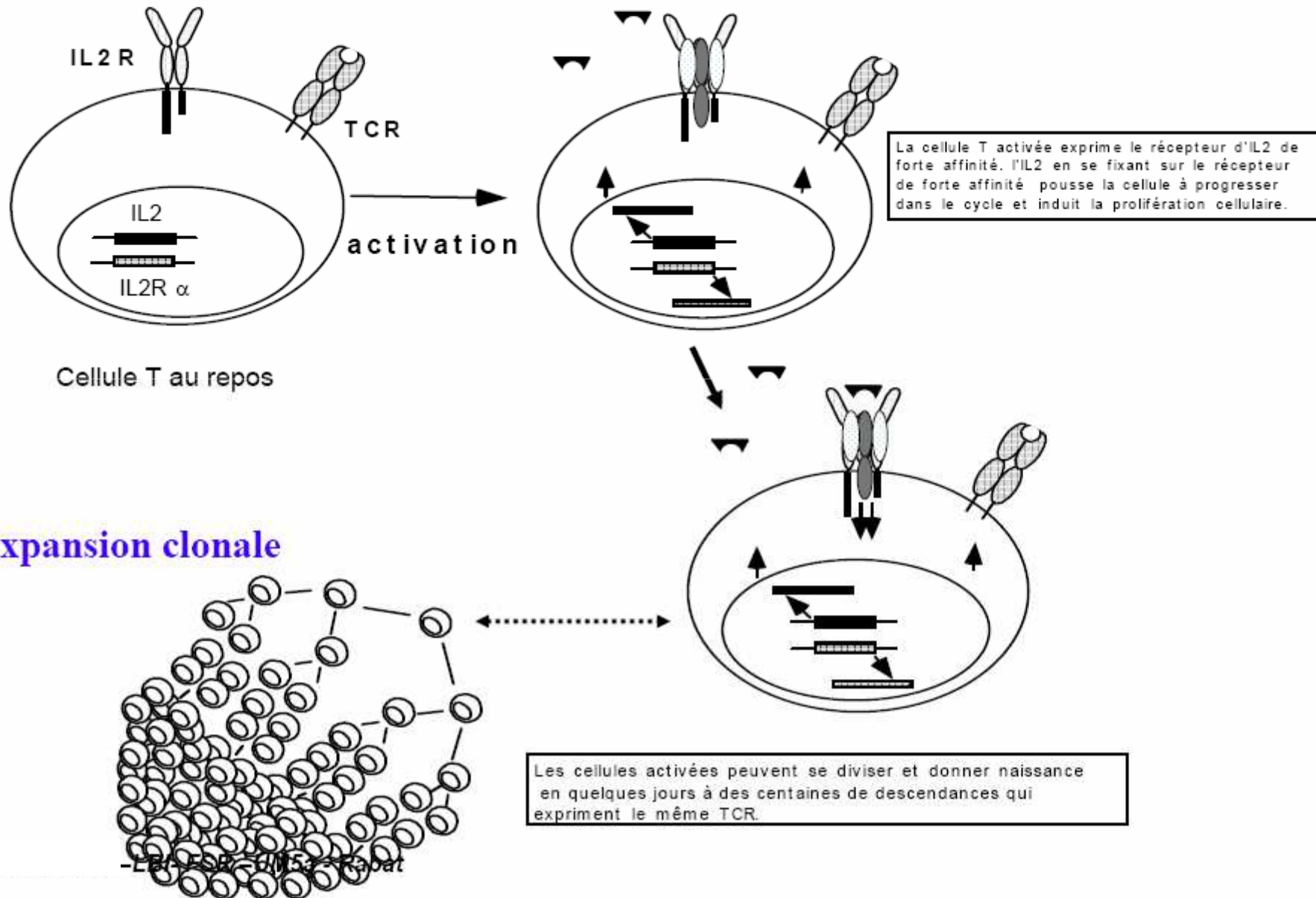


IL2 et IL2R



Expansion clonale des lymphocytes T: rôle de l'IL2 et de IL2R

La première rencontre de la cellule T avec l'Ag spécifique en présence du signal costimulateur déclenche l'entrée de la cellule T en cycle de division et, en même temps induit la synthèse d'IL2 et d'IL2R α .



Différenciation des lymphocytes T CD4

